

L'Oligophrénie
Phénylpyruvique
ou Phénylcétonurie

THESE

présentée à la

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Juin 1961

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Sylviane PICAUD-BELLEMIN-CONTE

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon.

Née le 10 mai 1933, à Lyon (6°)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, Cours Gambetta - LYON

1961

L'OLIGOPHRENIE PHENYLPYRUVIQUE
ou PHENYLCETONURIE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553627_0003

L'Oligophrénie Phénylpyruvique ou Phénylcétonurie

THESE

présentée à la

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Juin 1961

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Sylviane PICAUD-BELLEMIN-CONTE

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon.

Née le 10 Mai 1933, à Lyon (6°)



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. J. LEPINE
 Doyen M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
 Assesseur M. LEVRAT

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
 MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN
Clinique Urologique	CIBERT
Physique Biologique, (détaché à Beyrouth)	PONTHUS
Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie	CHAMBON
Clinique Chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique Médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique Médicale C	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique Chirurgicale A	MALLET-GUY
Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile	GUILLEMINET
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail	BOURRET
Clinique Médicale A	LEVRAT
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie	NETIEN
Clinique Chirurgicale C	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVEN
Médecine légale et Déontologie	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique	COUDERT
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'Audio-Pho- nologie	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Aller- gologie	THIERS
Clinique de pneumo-ptisiologie	BRUN
Clinique traumatologique des membres	CREYSSSEL Jean
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	GIRARD Marcel
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY
Histologie	KEHL
Radiologie	PAPILLON
Clinique des Maladies Infectieuses	JEUNE
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale	GONIN
Bactériologie	MONNET



PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	M. BERGER
Technologie pharmaceutique	DORCHE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Parasitologie	ROMAN
Bactériologie	BERTOYE
Physiologie	CIER J.-François
Physiologie	CHATONNET
Pharmacie et Pharmacologie	CIER André
Chimie organique et toxicologie	PERROT Louis

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	FEROLDI Jacques
Chimie biologique et médicale	CREYSSEL Roger
Anatomie	DUROUX Emile
Thérapeutique	BRETTE René
Histologie	DUMONT Louis
Hygiène	THIVOLET Jean
Parasitologie	GARIN Jean-Paul
Physique	MORET Robert
Botanique et Cryptogamie	ODDOUX Lucien

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie	Chargé d'enseignement	MM. LECUIRE Jean
Obstétrique	—	MATHIEU Jacques
Orthopédie	—	MARION Joseph
Propédeutique médicale	—	PONT Maurice
Pathologie médicale	—	VIGNON Georges
Pathologie médicale	—	REVOL Louis
Pathologie chirurgicale	—	JAUBERT
		de BEAUJEU
Propédeutique chirurgicale		GUILLEMIN Georges
Obstétrique	—	BURTHIAULT René
Pédiatrie, Puériculture	—	FRANÇOIS René
Médecine générale		GUINET Paul
Pathologie chirurgicale		SAUTOT Jean
Chirurgie générale		MARION Pierre
Chirurgie générale		MICHAUD Pierre
Oto-rhino-laryngologie		GIGNOUX Marcel
Stomatologie		FREIDEL Charles
Médecine générale		PLAUCHU Marcel
Médecine générale	—	TRAEGER Jules
Pathologie médicale	Chargé d'enseignement	DEVIC Michel
Médecine légale	—	COLIN Marcel
Neurologie	—	GUYOTAT Jean
Obstétrique	—	DUMONT Martial
Urologie	—	DURAND Louis-Noël
Chirurgie générale		de MOURGUES Georg.
Médecine générale		DESPIERRES Charles
Chirurgie générale	—	FRANCILLON Jacques
Médecine du Travail		TOLOT François
Chirurgie générale		SAUBIER Eugène
Dermatologie		COLOMB Daniel
Neurologie, Psychiatrie		SCHOTT Bernard
Ophthalmologie		BONAMOUR Georges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur BERNHEIM
 Assesseurs : M. le Professeur GIRARD
 Monsieur le Professeur M. JEUNE
 Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANÇOIS

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A MES PARENTS

Leur vie sera pour nous un exemple. Leur Amour, toujours attentif, nous a souvent réconfortée et nous ne leur dirons jamais assez notre reconnaissance pour Tout ce qu'ils nous ont apporté.

Qu'ils acceptent ce travail en bien humble remerciement et en témoignage de notre admiration. Avec toute notre grande tendresse.

A MON MARI ET A MES FILLES

Ma Joie.

A MA GRAND'MERE

A MA BELLE-MERE

Nous admirons son courage. Qu'elle soit assurée de toute notre affection.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE H. GAUTIER

Bien affectueusement.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE R. CREYSSEL

Maître de conférence, Agrégé à la faculté

Une certaine communauté de pensée nous a toujours rapprochés. Leur tendre et discrète sollicitude est pour nous un guide précieux. Nous leur disons toute notre affection.

A MA BELLE-SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE J. J. PICAUD

Interne des Hôpitaux

A MA MARRAINE

A MON AMIE Gilberte DORCHE

Sa présence nous a souvent été précieuse et en particulier au cours de certains déplacements que nous a demandés cette étude. Nous la remercions encore et l'assurons de notre vieille et indéfectible amitié.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BERNHEIM

*Professeur de Clinique médicale et infantile
et hygiène du Premier âge*

L'étendue et la variété de son savoir, sa sagesse inébranlable, son infatigable bienveillance, son accueil toujours cordial contribuent à nous faire garder un excellent souvenir du semestre d'externat que nous avons eu l'honneur de passer dans son service et expliquent le plaisir toujours très vif que nous avons à y retourner.

Il a accepté d'être Président de notre Thèse et nous l'en remercions vivement.

Qu'il soit assuré de notre respectueux et bien sincère attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GIRARD

Professeur de Pathologie générale et expérimentale

Nous avons bénéficié de son enseignement à la faculté et nous en regrettons davantage de n'avoir pu passer de semestre d'externat dans son service.

Dans cette étude, traitant de psychiatrie infantile, nous espérons qu'il ne nous jugera pas trop sévèrement.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être de nos juges et le prions de croire en notre respectueuse considération.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JEUNE

Professeur de clinique des maladies infectieuses

Nous regrettons de n'avoir pu profiter plus largement de son enseignement. Au cours de nombreuses occasions, il nous a été donné d'apprécier sa rigueur scientifique, la discipline de sa pensée, la vivacité de son esprit, la rapidité et la sagacité de son jugement.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie de nos juges.

Nous le prions de croire en notre respectueuse admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. FRANÇOIS

Sa Foi en la Médecine, son dynamisme, sa Joie de vivre, son enthousiasme débordant, sa spontanéité et sa simplicité nous ont conquise de prime abord.

Il nous a été donné par la suite de pouvoir apprécier l'extraordinaire richesse de son enseignement et l'intérêt toujours neuf qu'il apporte à toute chose. Nous respectons chez lui ses qualités humaines. Nous avons été à même d'apprécier le réconfort et l'impression de détente que peut apporter sa présence.

Tout au long de ce travail qu'il nous a fait l'honneur de nous confier, notre souci constant a été de ne pas trahir sa pensée ni l'esprit dans lequel il désirait nous le faire faire.

Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges. Qu'il soit assuré de notre gratitude bien sincère, de notre profonde et respectueuse admiration et de notre entier dévouement.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE A L'ELABORATION
DE CE TRAVAIL

MONSIEUR LE DOCTEUR A. BEAUPERE

Son intelligence bienveillante nous a guidée au cours de ce travail, son équilibre même tempérant notre instabilité. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour les conseils et encouragements qu'il nous a donnés.

MONSIEUR CL. QUINCY
Pharmacien des Hôpitaux

Nous lui devons une initiation patiente et souriante aux difficultés de la biochimie. Nous avons pu apprécier le charme de son enseignement dû tant à son esprit nuancé qu'à la netteté sans faille de son intelligence.

Ses critiques, souvent pleines d'humour, nous ont poussée à rechercher la justesse du terme, sans y parvenir d'ailleurs toujours.

Tout au long de ce travail, son accueil fut toujours cordial, ses conseils judicieux et son aide effective. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance bien sincère.

MONSIEUR R. LATER
Interne en Pharmacie

Grâce à la bonne cohésion qu'il nous a assurée, nous avons pu mener à bien ce travail. Nous avons pu apprécier à tous moments sa gentillesse et son caractère serviable.

Nous le remercions bien sincèrement et l'assurons de notre amicale sympathie.

A Mesdames et Messieurs les Médecins Psychiâtres des IMP
que nous avons visités. Nous adressons en particulier tous nos
remerciements à :

MADAME LE DOCTEUR J. SOUZY-FENESTRAZ

MONSIEUR LE DOCTEUR LAMBILLIOTTE

MONSIEUR LE DOCTEUR BEAUJARD

MESSIEURS LES DOCTEURS
DAMEY, DESORIERES, MILLION, NODET et FLOT

MESDAMES LES DOCTEURS SIMON, ROCHE et DUBOR

Aux Directrices et Directeurs de ces Etablissements nous
dédions également cette thèse.

Nous tenons à remercier tout particulièrement et bien sincère-
ment les laboratoires ALLARD, AMES COMPAGNY et le labo-
ratoire FERRE qui nous ont généreusement subventionné cette
étude.

A NOS MAITRES A LA FACULTE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. HERMANN

Doyen de la Faculté

Professeur de Physiologie, correspondant de l'Institut

Nous le prions de croire à notre respectueux attachement,

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR M. PLAUCHU

MONSIEUR LE PROFESSEUR Marcel GIRARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CREYSSEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CROIZAT

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR M. GARDERE

MONSIEUR LE DOCTEUR G. BOUDENES

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. PAUFIQUE (2 semestres)

MONSIEUR LE PROFESSEUR POLOSSON

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BERNHEIM

A NOS CONFERENCIERS

MESSIEURS LES DOCTEURS

G. VILLAROS, J. PASQUIER, A. CHASSARD

ATTESTATION DE PEDIATRIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. FRANÇOIS

MONSIEUR LE DOCTEUR F. LARBRE

Médecin des Hôpitaux

Nous sommes heureuse de l'occasion qu'il nous est donné de pouvoir lui dire toute notre respectueuse admiration et le plaisir constant que nous avons à retrouver son enseignement, toujours précis malgré sa variété. Nous le remercions de l'attitude toujours cordiale qu'il a eue à notre égard et le prions de croire en notre bien sincère attachement.

CERTIFICAT D'ETUDES SPECIALES D'OPHTALMOLOGIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. PAUFIQUE

Clinique d'ophtalmologie

Au cours de deux semestres d'externat que nous avons eu l'honneur de passer dans son service, il nous a été loisible d'admirer sans réserve, l'élégance et l'adresse de son geste chirurgical, la qualité de son enseignement, son enthousiasme dans le travail, son sens profond de l'humain, son immense bonté.

Il nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance et nous a permis de réaliser tous nos projets.

Nous le prions d'accepter l'assurance de notre reconnaissance bien sincère et de notre profond et respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. BONHAMOUR

Professeur agrégé, Ophtalmologiste des Hôpitaux

Nous regrettons de n'avoir pu passer de semestre d'externat dans son service. Depuis plusieurs mois, déjà, que nous recevons son enseignement, nous lui devons d'avoir beaucoup appris. Nous l'en remercions et le prions de croire à notre sincère attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. HUGONNIER

Professeur agrégé, Ophtalmologiste des Hôpitaux

Nous lui devons notre première initiation à la chirurgie des yeux et ne sommes pas prête d'oublier combien nous avons eu à solliciter de son indulgence. La précision de son enseignement, son sens de la discipline nous ont beaucoup apporté et nous l'en remercions.

Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

A MESSIEURS LES DOCTEURS ETIENNE ET ROUGIER

Ophtalmologistes des Hôpitaux

L'OLIGOPHRENIE PHENYLPYRUVIQUE ou PHENYLCÉTONURIE

Introduction

La Phénylcétonurie se définit comme un dysmétabolisme héréditaire, portant sur un Acide Aminé Aromatique essentiel : la Phénylalanine.

Maladie héréditaire, elle se transmet selon les lois de Mendel, selon le mode récessif, autosomique. Les sujets malades sont homozygotes vis-à-vis du gène morbide et résultent forcément de l'union de deux hétérozygotes. Dans la population générale, un individu sur 90 serait porteur du gène et susceptible de le transmettre à sa descendance.

Maladie métabolique, son diagnostic repose sur la mise en évidence du syndrome biologique qui la traduit. Ce syndrome se constitue progressivement. Il précède toute manifestation clinique.

— Le trouble biologique initial, essentiel, porte sur la Phénylalanine, dont la voie métabolique, hépatique, principale, est « bloquée » chez de tels malades. L'organisme des phénylcétonuriques est, en effet, génétiquement incapable d'assurer la conversion enzymatique, par oxydation, de la Phénylalanine en Tyrosine. Par suite, la Phénylalanine va s'accumuler dans le plasma, comme en témoignent ses taux sériques trouvés chez ces malades très supérieurs à ceux trouvés chez les sujets sains et ceci dès le 4^e jour de l'existence.

— Il se réalise ainsi une surcharge en Phénylalanine à laquelle l'organisme ne va pas rester indifférent. Il va réagir en empruntant une autre voie métabolique de cet acide aminé, passant, elle, par le rein. Accessoire, dans les conditions physiologiques normales, cette voie devient prépondérante chez de tels malades : elle représente pour eux la seule possibilité de métaboliser la Phénylalanine apportée en quantité importante par l'alimentation, toutes les protéines en étant particulièrement riches. Cette voie aboutit, par réaction de transamination, à la

formation d'une céto-acidurie, secondaire donc à l'aminocidémie initiale et d'apparition d'ailleurs plus tardive, se situant aux alentours du 35^e jour de l'existence. L'acide Phénylpyruvique en représente le principal métabolite. C'est sur la mise en évidence de cet acide phénylpyruvique dans l'urine - très simplifiée par l'utilisation d'un batonnet à extrémité sensible (Phenistix) - que repose le dépistage de la maladie par examen systématique.

— Le nouveau milieu biologique, dès lors formé, va interférer avec les métabolismes de la Tyrosine et du Tryptophane, pour les perturber, ainsi qu'en témoignent les taux anormaux de leurs métabolites, trouvés dans les différents milieux de l'organisme.

La phénylcétonurie peut être tout à fait asymptomatique, cliniquement. En fait, tout l'intérêt de son étude relève de sa complication fréquente, sinon constante, consistant en une arriération mentale, profonde dans la majorité des cas. Le terme d'« oligophrénie Phénylpyruvique » rend compte de la fréquence de cette complication. En effet, sur les 466 observations publiées dans le monde entier, depuis 1934, jusqu'en décembre 1959 et colligées par Knox (1960) (148), moins de 2,5 % des phénylcétonuriques auraient un $QI > 60$. D'autre part, un sur 100 à 200 malades en institution d'arriérés présente une oligophrénie relevant de ce trouble. Le mécanisme physiopathologique de l'arriération si souvent observée, a été précisé au cours de ces dernières années, permettant d'en tirer des déductions thérapeutiques. Tous les auteurs sont d'accord pour admettre le rôle joué par le syndrome biologique dans la pathogénie de l'arriération. Sa toxicité se manifeste sur un système nerveux en plein développement de telle sorte que la fonction qui en résulte est anormale.

En effet, les phénylcétonuriques naissent entièrement normaux du point de vue cérébral. Ce n'est qu'après un temps de latence variable, permettant au milieu biologique de se constituer et aux lésions cérébrales qui en dépendent de s'organiser, que les phénylcétonuriques développent pour la plupart une oligophrénie, elle-même d'installation progressive. Elle débute généralement entre le 4^e mois et le 24^e mois de l'existence. Elle s'accroît au cours du deuxième semestre et atteint rapidement un maximum auquel elle se stabilise et qui est en dehors de toutes ressources thérapeutiques.

La rapidité plus ou moins grande de constitution du syndrome biologique rend compte du retentissement plus ou moins précoce de sa toxicité sur la fonction cérébrale, permettant

dans certains cas au cerveau d'acquérir un degré de maturation suffisant pour mieux supporter les effets de ce milieu biologique anormal. Cela rend compte de la possibilité de phénylcétonuries asymptomatiques, cliniquement.

Cette question connaît un regain d'actualité depuis que l'on sait prévenir cette forme d'arriération. Le traitement consiste en un régime en teneur basse et contrôlée en phénylalanine, destiné à couvrir les besoins de l'organisme sans en excéder les possibilités enzymatiques. Le but et les résultats d'un tel traitement, en même temps qu'ils en sont les limites, sont de normaliser le milieu biologique. On comprend dès lors que son efficacité est fonction de la précocité de son intuition et qu'en agissant sur le seul milieu biologique, il ne saurait restituer une fonction cérébrale, *ad integrum*, dans la mesure où elle est perturbée. Par contre, institué sur la seule preuve biochimique de la maladie, avant toutes manifestations cliniques, signant la lésion constituée et irréversible, il permet un développement psychomoteur entièrement normal et tous les auteurs reconnaissent son efficacité quasi absolue dans ce cas.

Étant données les incidences tant sociales qu'humaines de cette maladie, les possibilités thérapeutiques actuelles, la nécessité capitale d'un diagnostic précoce s'impose. Il doit entraîner une sanction thérapeutique immédiate, sans attendre le moindre délai dont on n'a rien à gagner et qui fait courir à l'enfant les risques de développer une arriération irrécupérable. Ainsi il serait souhaitable que la recherche de l'acide phénylpyruvique, dans l'urine, devienne systématique chez tout nourrisson avant l'âge de 4 mois.

Maladie héréditaire et familiale, l'intérêt de sa détection demeure à tout âge : même si les malades sont trop âgés pour escompter un résultat du traitement (tout au moins sur le plan de leur oligophrénie), on pourra avertir leur famille de la tare existante et des risques courus par leur descendance, les éduquer et leur recommander une surveillance étroite de tout nouveau né ; enfin, il est également possible, actuellement, de détecter les porteurs hétérozygotes du gène. On se rend compte dès lors de la place que devrait tenir cette maladie dans la prophylaxie de l'hygiène mentale.

PLAN D'ETUDE

- I Rappel historique.
- II Incidence.. Etiologie.
- III Manifestations cliniques de la maladie :
 - développement psychomoteur chez les phénylcétonuriques
 - troubles mentaux
 - troubles caractériels
 - syndrome neurologique et étude des EEG
 - signes cutanés et pigmentaires
 - développement stature-pondéral
 - autres malformations, parfois associées.
- IV Syndrome biologique :
 - voies métaboliques physiologiques normales de :
 - la phénylalanine
 - la tyrosine
 - le tryptophane
 - métabolisme de ces acides aminés chez les phénylcétonuriques
 - syndrome biologique et ses traductions, résultant du métabolisme de ces acides aminés chez le sujet sain et chez le phénylcétonurique
 - variations expérimentales du syndrome biologique et incidences thérapeutiques liées aux modifications des perturbations biologiques.
 - autres investigations pratiquées :
 - quant au fonctionnement hépatique et au fonctionnement thyroïdien. Electroencéphalographies gazeuses.

V Diagnostic de la maladie.

— Etude qualitative du syndrome biologique « PHE-NISTIX » (Laboratoires Ferré).

Quelques méthodes classiques de dosage des différents composants du syndrome biologique.

VI Données anatomo-pathologiques.

VII Données pathogéniques.

VIII Données génétiques et détection des hétérozygotes.

IX Essais de traitement

X Traitement diététique : LOFENALAC (Laboratoires Allard).

XI Présentation de 3 observations de malades, actuellement en traitement, et des résultats thérapeutiques obtenus avec le Lofenalac.

XII Résultats d'une enquête systématique par le Phénistix sur 2400 arriérés en institutions.

XIII Résumé.

XIV Conclusions.

XV Bibliographie.

HISTORIQUE

L'« Imbecillitas phenylpyrouvica » ou maladie de Fölling, du nom du chimiste norvégien qui la décrivit pour la première fois en 1931, fut l'objet de nombreuses études. Fölling avait eu son attention attirée sur les urines de ses malades par la mère de l'un d'eux, qui se plaignait de l'odeur musquée, pénétrante, de « souris » ou de « paille pourrie » qu'avaient les urines de son enfant. Il mit en évidence la présence d'acide phénylpyruvique, dans ces urines, grâce à la réaction verte obtenue par l'adjonction de quelques gouttes de perchlorure de fer. Cette réaction est par la suite devenue classique et porte le nom de « test de Fölling ». Le premier également, il eût le mérite de soupçonner le caractère génétique probable de l'affection : en effet, six cas sur les dix découverts par lui, appartenaient à trois fratries.

A sa suite, de nombreuses recherches systématiques furent pratiquées dans les maisons d'arriérés. Ces enquêtes permirent d'établir des notions sur l'étiologie, la fréquence et le caractère génétique de l'affection et sur sa répartition au sein des familles. Citons les enquêtes faites par Penrose en 1935 (99), portant sur 500 malades, aboutissant à la détection de 2 cas ; celle de Jervis (123-124), sans doute la plus importante de celles qui furent effectuées : sur 8013 oligophrènes en 1937, il relevait 12 cas. Etendant cette recherche, en 1939, à 20.300 arriérés il détecta 161 cas. En explorant les lignées collatérales des familles malades, il put recueillir 213 nouveaux cas, dont l'étude génétique confirma l'existence, déjà entrevue par Penrose, d'une **hérédité monomérique**.

Des enquêtes furent également faites en Roumanie, en Italie, en Belgique en 1942 par Nylssen avec le caractère original de concerner non seulement l'examen de l'urine de 1350 oligophrènes mais également de 1500 sujets normaux, montrant chez eux la négativité de la réaction.

Les cas trouvés se multipliant, on vit s'enrichir les descriptions des différentes expressions cliniques de la maladie.

Tandis que Bates en 1939 en Amérique signalait les signes de dermatographisme prononcé et de photosensibilité vis-à-vis de la lumière solaire de ces malades, en 1947, Frazier (94) insistait sur leur type nordique et sur les mouvements choréoathétosiques de leurs extrémités.

D'autre part dès 1950, le test étant entré dans la pratique courante des médecins praticiens aux U.S.A., plusieurs cas devaient être signalés, débiles légers, caractériels, diagnostiqués par examen systématique, ou sur des lésions cutanées, ou sur une simple odeur particulière, pénétrante du corps, rappelant l'odeur musquée des urines.

Evidemment, tandis que l'étude clinique se poursuivait, les études chimiques s'efforçaient d'analyser, de détecter, de doser les différents métabolites anormaux, constitutifs du syndrome biologique, trouvés dans les urines, le sang, le LCR, la sueur. Elles cherchèrent à établir de quels corps ils provenaient, quel était le trouble métabolique initial, enfin elles montrèrent la variation du taux de ces métabolites en fonction de surcharges réalisées expérimentalement : en acides aminés, vitamines, etc... et leur variation en fonction du jeûne. Horst Bickel (29) en 1954 eut le mérite d'établir la nocivité de la phénylalanine sur le syndrome clinique et par la suite parvint à la notion de la nécessité d'un traitement diététique.

Sur le plan biologique, ces 15 dernières années furent particulièrement marquées de nombreuses mises au point.

En 1947 Jervis situe la position de l'erreur métabolique (127) En 1952 Udenfriend et Cooper, étudient la conversion enzymatique en Tyrosine de la phénylalanine grâce à sa parahydroxylation (225). La même année, Meister, réalisant la synthèse enzymatique de l'acide phénylpyruvique à partir de la phénylalanine, montre que selon toute vraisemblance, l'acide phénylpyruvique trouvé chez les phénylcétonuriques provient de la phénylalanine.

En 1953 Jervis (130) prouve la défaillance du système oxydatif de la phénylalanine, permettant sa conversion en Tyrosine, chez les phénylcétonuriques. On commence dès lors à avoir quelques notions précises sur le syndrome biologique : le métabolisme de la phénylalanine ne pouvant s'effectuer selon le processus d'oxydation normal, se fait selon un mode de transamination, assimilant ces réactions à celles qui se produisent dans le premier stade du catabolisme de la Tyrosine ainsi que l'avaient montré en 1951 Schepartz, Steinberg, Knox et La Du (146-220).

En 1951 Armstrong et Robinson publient leur découverte curieuse de la présence de dérivés indolés dans les urines de ces malades, traduisant un trouble du métabolisme du Tryptophane (8).

La même année, H. Bickel démontre la nocivité de la Phénylalanine pour des organismes incapables de la métaboliser normalement (28). Il montre les variations du syndrome biologique urinaire en fonction de la concentration de ce corps dans le sang. L'année suivante (29-30), il mettait ses malades à un régime pauvre en Phénylalanine et devait rapidement publier les premiers résultats thérapeutiques heureux obtenus que confirment actuellement tous les auteurs, dans la mesure où le régime est institué précocement. A la suite de la découverte d'Armstrong et Robinson, les recherches prennent une orientation nouvelle, centrées sur le métabolisme du Tryptophane et il faut citer les travaux de Pare (195), de Bessman et de Tada, selon lesquels les composés indolés se transforment en Indican (26), dont les variations du taux dans l'urine sont parallèles à celles du taux de la Phénylalanine dans le sang. Ces derniers auteurs proposent aussi le dosage de l'indicanurie comme évaluation de l'efficacité du traitement, plus simple que le dosage direct de la Phénylalanine sérique.

Dès 1956 (264), Wallace, Moldave et Meister établissent la duplicité du système enzymatique, formé de deux fractions, dont une, essentiellement hépatique, manquerait chez les phénylcétonuriques. Cette duplicité devait être précisée en 1957-1959 par Kaufman (138-141) qui montra également une inhibition de ce système par les antifoliques.

En 1956 l'étude génétique progresse à la suite des travaux de Hsia, Driscoll, Troll et Knox (117) qui apportent la possibilité de détecter les hétérozygotes porteurs de la tare, par surcharge en Phénylalanine. En 1959 Jervis (132) propose une autre méthode pour cette détection, reposant sur les modifications de la conversion de la Phénylalanine en Tyrosine, après surcharge en Phénylalanine, permettant l'appréciation qualitative du système enzymatique mis en jeu.

Enfin, jusqu'en 1958 la détection de l'acide Phénylpyruvique se faisait par le perchlorure de fer sur des urines acidifiées au préalable. A cette époque Baird introduit dans la pratique courante un moyen beaucoup plus simple en l'espèce, un papier spécial, chimiquement traité et imprégné de sulfate ferrique et d'acide acétique cristallisable. Au contact de l'urine, le papier prend en moins de 60 secondes une coloration verte, grise, ou

bleu foncé. Une gamme de couleurs permet une appréciation quantitative approximative.

Parmi les travaux effectués en France, citons ceux de Rhein et Stœber 1936 : enquête sur 650 malades. Ils trouvent 7 cas de phénylcétonurie. Les auteurs ne firent aucune description clinique de leurs malades et leur article est resté sans lendemain.

En 1944 sur la demande de Turpin et de Duchêne (252), une enquête fut réalisée dans les hôpitaux psychiatriques. Sur 2262 examens d'arriérés, 2 cas furent signalés, sans observation clinique directe, dont un seul était certain.

En 1946 (80) Delay, Pichot, Desgrez et Delbarre, sur 209 malades oligophrènes examinés rapportent la première observation clinique de phénylcétonurie. Cette observation fut reprise plus en détail l'année suivante par Delay et Pichot et la même année du point de vue biologique par Polonowski et Delbarre.

En 1948 Delay, Pichot, Delbarre, Tascel présentent l'observation d'une famille comportant parmi 5 enfants 2 phénylcétonuriques certains et 1 douteux. Ils en tirent des indications concernant l'allure évolutive de la maladie dont les effets ne se feraient sentir que plusieurs mois après la naissance, le trouble métabolique étant compensé pendant la vie fœtale par l'apport du sang maternel.

Puis ils publient les résultats encourageants qu'ils auraient obtenus avec le glutaminol (76) et en 1950 ces mêmes auteurs approfondissent l'exploration de la fonction hépatique des 3 oligophrènes précédemment décrits, donnent une méthode de mesure objective de l'hypopigmentation et relatent les résultats obtenus par exsanguino-transfusion.

De 1948 à 1953 une enquête réalisée sur 2000 arriérés profonds à l'hôpital autonome de Château-Picon ne ramena aucun cas (260).

INCIDENCE — ETIOLOGIE

Disons tout de suite que la phénylcétonurie est une maladie rare. Recherchée essentiellement parmi les oligophrènes, dans des maisons d'arriérés, sa fréquence est différemment appréciée suivant les auteurs et suivant les pays. En moyenne, elle frapperait un sur cent à deux cents oligophrènes en institution.

Rappelons les grandes enquêtes qui furent faites :

En 1935 sur 500 malades mentaux examinés, Penrose trouve 2 cas (199).

En 1937-1939 Jervis en Amérique, examine 20.300 oligophrènes (123-124) ; trouve 161 phénylcétonuriques, auxquels il rajoute 213 cas en examinant les familles de ces malades

En 1939, Bates : enquête sur 300 oligophrènes dont 3 phénylcétonuriques.

En 1939, également Munro et Col : 2.411 imbécilles : 47 cas. L'examen des fratries rajoute 75 autres cas (186).

En 1942, Nylssen en Belgique, sur 1.350 oligophrènes trouve 1 cas de Phénylcétonuriques.

En 1942 également, en Suisse, Brugger (51) : sur 1.634 oligophrènes : trouve 2 cas : le frère et la sœur. Il se rallie à Penrose, Jervis et Munro à l'hypothèse d'une hérédité récessive monomérique, mais avec toutefois une expressivité différente d'un cas à l'autre.

En 1944 en Nouvelle-Zélande, Meddlicott trouve 2 cas sur 190 malades mentaux examinés.

En 1944, Fölling, Mohr et Ruud (92) : sur 2.407 oligophrènes : 34 cas.

EN FRANCE :

En 1936, Rhein et Stœber : 7 cas sur 650 malades examinés = 1,08 %.

En 1945, Turpin et Duchêne (252) : 1 ou 2 cas sur 2.262 malades = 0,08 %.

1948-1953, sur 2.000 malades examinés, aucun cas (262).

En 1946, Delay et Pichot (80) : sur 209 malades examinés : 1 cas = 0,48 %.

En se basant sur ces enquêtes, donnons quelques chiffres moyens pour les différents pays, de la fréquence de la maladie :

En Angleterre, 1947, Munro : 0,76 %.

En Belgique, 1942, Nylssen : 0,30 %.

En Norvège, 1944, Fölling : 1,42 %.

En Amérique, 1957, Hsia : 0,3 à 0,8 %.
1958, Jervis : 1 %.

En Suisse, 1942, Brugger : 0,04 %.

En Australie, 1944, Meddlcott : 1,053 %.

En Allemagne, 1957, Bickel : 3 %.

En France, d'après notre enquête personnelle sur 2.400 malades oligophrènes : 8 cas, soit environ 0,3 %. Chiffre s'approchant de celui de la Belgique et de l'Amérique. Inférieur à celui trouvé par Rhein et Stœber en 1936 qui était de 1,07 %.

Quoiqu'il en soit et quelques soient les pourcentages trouvés, c'est une maladie rare. Si on compte avec Lewis pour 0,86 % l'incidence de l'ensemble des types de déficience mentale dans la population en général et si on prend comme chiffres moyens ceux rapportés par Munro de 31 sur 4.090 soit 0,76 %, cela fait pour l'incidence de la phénylcétonurie sur l'ensemble de la population le chiffre de 6 pour 100.000 soit 0,006 % : chiffre encore trop élevé, semble-t-il, car le rapport des patients gravement atteints à ceux qui le sont légèrement, est beaucoup plus élevé dans les hôpitaux ou les asiles, que dans la population libre. Lewis estime l'incidence des imbécilles et des idiots dans la population générale à 0,17 %. Munro donne comme chiffre 30 phénylcétonuriques sur 2.457 idiots et imbéciles des asiles, soit 1,22 %. Sur ces données, l'incidence de la phénylcétonurie serait de 0,17 %, 1,22 ou 2 pour 100.000 (0,002 %). Ce chiffre ne comprend pas cependant les phénylcétonuriques qui ont une déficience mentale relativement légère ; donc l'incidence de la maladie sur la population générale peut être évaluée entre 2 et 6 pour 100.000 et est probablement plus proche du chiffre le plus bas. En prenant pour moyenne le chiffre de 4 pour 100.000, cela ferait pour une population telle que la France d'environ 40.000.000 d'habitants, près de 1600 phénylcétonuriques (Thèse de Vizet 1953 (260)).

Pour les hétérozygotes, apparemment sains, mais porteurs du gène morbide, en se basant sur l'ensemble des statistiques, on estime à un sur 70 à 90 individus leur nombre.

La maladie ne se manifeste que chez les homozygotes, qui résultent de l'union de 2 hétérozygotes. La probabilité d'union de 2 hétérozygotes est évaluée à 1/8000 (Lamy 1959) (151).

La phénylcétonurie représente donc une naissance sur 20 à 40.000.

C'est une maladie récessive autosomique, c'est-à-dire qu'elle est déterminée dans le patrimoine héréditaire par la présence d'un gène anormal situé sur l'un des autosomes (chromosomes non sexuels) qui ne manifeste son action qu'à l'état double. L'incidence des cas dans les fratries après corrections ne s'écarte guère de l'incidence théorique attendue selon les lois de Mendel de 25 % (Jervis 1954) (131).

Les parents d'autre part, sont habituellement indemnes, mais on observe parmi eux une élévation du taux de consanguinité variant selon les différents auteurs de 5,5 à 17 % avec une moyenne de 8 % selon Jervis alors que le taux moyen de consanguinité dans les populations observées est inférieur à 1 %.

Ex. : Penrose en Angleterre étudia les familles de 203 malades et trouva que pour le 1/3 d'entre elles, les parents étaient cousins germains (201).

Notons d'autre part que la phénylcétonurie n'est pas liée à un caractère racial comme certains auteurs avaient pu le penser et que malgré le type blond aux yeux bleus le plus fréquemment rencontré, elle n'est pas l'apanage de la race nordique, ainsi que le prouvent le cas de la jeune noire, rapporté par Ferreira Fernandes au Brésil (88) en 1950 et le cas d'israélite, rapporté en 1949 (Cohen et Kozinn) (67).

Notons enfin que la répartition est sensiblement égale dans les deux sexes :

- en 1954, Jervis : 228 garçons pour 237 filles (131).
- en 1957, Paine : 63 filles pour 44 garçons (193).

Quant au rôle des facteurs exogènes dans le déterminisme de l'affection, il a été jugé nul (Jervis 1939) (124). En ce qui concerne les parents, leur âge, la prolificité, les conditions de grossesse et d'accouchement, les antécédents de syphilis ou d'alcoolisme, les troubles endocriniens ne jouent aucun rôle déterminant dans l'affection.

Seule la distribution géographique semble intervenir, quand elle est telle que les unions au sein d'un même clan, voire d'une même famille, sont plus fréquentes, ce qui est le fait général des affections déterminées par un gène récessif (tel le cas classique de l'idiotie amaurotique juvénile, cité par Sjögren qu'on rencontre surtout dans les villages isolés de Suède). En Angle-

terre, la distribution est assez curieuse et peut-être, peut-on en faire une règle générale. D'après Munro (186), la maladie se rencontre plus fréquemment dans les comtés de l'ouest, plus exactement du Nord-Ouest, dans le Pays de Galles, Lancashire, c'est-à-dire dans des districts isolés où le mélange des populations est plus rare.

Ainsi retenons qu'approximativement :

les phénylcétonuriques oligophrènes représentent 0,5 % à 1 % des oligophrènes en institution ;

1/70 individus est porteur de la tare et risque de la transmettre ;

1 phénylcétonurique naît environ sur 20.000 naissances. Il est homozygote, résultant de l'union de 2 hétérozygotes qui n'ont dans les conditions normales qu'une chance sur 8.000 de se rencontrer, ces chances étant évidemment augmentées par la consanguinité.

ETUDE CLINIQUE

L'oligophrénie phénylpyruvique, est comme son nom l'indique, dominée dans la plupart des cas par des troubles mentaux. Ceux-ci prennent place à côté de troubles neurologiques, de troubles caractériels, d'un syndrome cutanéopigmentaire, d'une odeur particulière du corps de ces malades rappelant celle de leurs urines, l'ensemble de ces troubles permettant à un observateur averti, dans de nombreux cas, de pressentir la maladie, sans qu'ils permettent toutefois d'en faire le diagnostic, qui repose sur la seule preuve biochimique.

1 — *Le développement psycho-moteur :*

R. S. Paine en 1957 (193), insiste tout particulièrement sur l'importance qu'il y a à bien connaître les différents âges du développement chez ces enfants. Et cela d'autant plus que l'on a actuellement un traitement efficace.

Suivant ses données :

- s'asseoir seul : âge moyen : 1 an. Extrêmes 9 mois et 6 ans.
- marcher seul : âge moyen : 18 à 30 mois voire 3-4 ans.
Extrêmes 8 ans.
- parler : âge moyen 18 à 30 mois. Extrêmes 15 mois et 9 ans.

Il est intéressant de noter également les variations de ces données avec le QI.

QI < 25 54 % marchent 8 % parlent

QI > 25 100 % » 100 % »

Disons également que l'évolution peut être régressive. Plusieurs cas ont été rapportés d'enfants qui avaient marché et parlé et qui par la suite ne parlèrent et ne marchèrent plus.

Ex. : sur les 106 cas rapportés par R. S. Paine en 1957, 5 ne parlèrent plus et 3 ne marchèrent plus après avoir marché et parlé.

II — Les troubles mentaux :

Rappelons que ces enfants naissent normaux : l'arriération s'amorce généralement au 4^e mois, s'accroît au cours du 2^e semestre pour atteindre rapidement un maximum auquel elle se stabilise, situé vers 3-4 ans,

1) Les troubles mentaux sont dans l'immense majorité des cas très importants. L'oligophrénie s'apprécie par l'estimation du QI. Pour Jervis (1954), il y aurait moins de 1 % des phénylcétonuriques à avoir un QI normal.

Dans son étude (131) :

63 % avaient un QI < 20 et étaient des idiots

31 % avaient 20 < QI < 50 et étaient des imbéciles

6 % avaient un QI > 50 et étaient des débiles mentaux simples ou avaient même un niveau mental faible.

En accord avec Jervis, H. Bickel (33) estime :

75 % QI < 30

10 % QI 30-40

9 % QI 40-50

2 % QI 50-60

1 % QI 60-70

0,9 % QI > 100

R. S. Paine (194) sur 106 phénylcétonuriques, en trouve 78 ayant un QI < 25.

Knox, 1960 (148), estime à 2,5 % le nombre de ceux qui auraient un QI > 60.

2) Cette arriération n'est cependant pas constante.

C'est ainsi que, dès 1939, Jervis trouvait sur 200 cas examinés, 2 phénylcétonuriques ayant un QI de 60 (124).

En 1945 dans la thèse suisse de Lepow (160), le seul cas de phénylcétonurie trouvé sur 1.000 malades mentaux, était une jeune fille de 17 ans d'arriération modérée.

Le fait que la plupart des malades aient été examinés, à la suite de la découverte de Fölling, dans des maisons d'arriérés où ils se trouvaient en raison de leurs troubles mentaux, rend compte du QI très bas trouvé généralement. Le test de détection des urines étant passé dans la pratique des examens systématiques courants, a permis de trouver des cas d'enfants que leurs parents amenaient consulter soit pour des troubles caractériels, soit pour des lésions cutanées, soit pour des crises convulsives, soit parfois pour une simple odeur musquée de leur corps et de leurs urines à moins qu'ils n'aient été découverts parce qu'un

des membres de leur fratrie était diagnostiqué comme tel (H. Bickel). Et c'est bien l'avis également de S. Leonard (159) qui pense que si peu de cas avec un QI normal ont été rapportés, cela peut également relever du fait que dans ces cas là, la Phénylcétonurie n'a pas été diagnostiquée. D'ailleurs, tous les auteurs actuellement, sont bien d'accord pour admettre que la phénylcétonurie n'est pas forcément liée à une capacité mentale faible (B. S. Sutherland 1960) (243).

En effet, actuellement, on possède un relativement grand nombre de cas ayant des QI normaux ou voisins de la normale. Tels sont ceux cités par :

- (54) Brugger 1942 : QI = 85
- (67) Cohen et Kozinn 1949 : QI = 69 (père d'un enfant malade)
- (70) Cowie 1951 : QI = 76
- (103) Yannet 1951 : QI = 90 (enfant de 14 ans)
- (162) Low-Armstrong-Carlisle 1956 : QI = 82 et un autre de 67
- (33) Bickel et Grütter 1957 : QI = 70
- (103) Candle : QI = 120
- (159) S. Leonard et Mc Quinn 1959 : QI = 80 (fille de 8 ans)
- (243) B. S. Sutherland 1960 : QI = 93 (garçon de 4 ans)
- (230) Fiels et Armstrong disent avoir chacun observé des nourrissons de 18 et 13 mois de développement psychomoteur normal qui étaient phénylcétonuriques.
- (65) Coats 1957 : QI = 93

Rappelons la diversité des QI observés au sein d'une même fratrie : Jervis : QI de 86 chez un phénylcétonurique de 7 ans tandis qu'il était de 20 chez sa sœur (131).

Cependant Mautner et Quinn (167) citent le cas de deux sœurs phénylcétonuriques qui avaient des QI de 4 et de 24.

Dans notre étude 1 frère et 1 sœur : QI de 58 et de 60
1 frère et 1 sœur : QI < 30 et de 50

C'est pourquoi le terme d'oligophrénie phénylpyruvique ne saurait être utilisé plus longtemps car il est inexact et tous les auteurs actuellement parlent plus volontiers de "phénylcétonurie", terme plus exact et qui s'attache au seul syndrome biochimique, pathognomonique de la maladie.

III. — *Les troubles caractériels*

Jervis (131), Mautner et Quinn (167) ont noté dans leurs rapports que ces sujets avaient souvent un appétit vorace, une

tendance à l'agressivité, à l'instabilité voire même à la schizophrénie. Certains auraient parfois des crises de colère violente, au cours desquelles, ils déchireraient leur vêtements, se fraperaient, se mutileraient.

On a également noté chez eux un déséquilibre fréquent de l'émotivité, de la sensibilité : pleurs faciles, fous rires, craintes immotivées de murs, d'objets, d'animaux.

Pour Fölling (91), ils auraient une tendance à l'hypochondrie et à l'anxiété et auraient même des bouffées délirantes voire des hallucinations fugaces. Leur déséquilibre nerveux se traduirait pour Brugger (54) par de l'agitation, un sautilllement, un va et vient en cadence du corps.

Jervis décrit leur attitude comme étant dans la majorité des cas apathique, voire semi-stuporeuse. Enfin, il y aurait certains cas d'écholalie, d'échonimie et d'échopraxie.

IV. — *Le syndrome neurologique*

Seulement 2/3 des phénylcétonuriques présenteraient des manifestations neurologiques (Grasset 1958) (103).

Ce syndrome englobe des crises convulsives, des signes extra-pyramidaux, des troubles de l'attitude de posture, de la démarche, de l'équilibre sans signe cérébelleux, des mouvements anormaux parfois. Nous terminerons son étude par celle de l'EEG chez ces malades.

1) Des crises *d'épilepsie* se voient chez 25 % d'entre eux. Elles sont de tous les types, mais se manifestent surtout sous la forme de petit mal et de grand mal. Elles apparaissent au cours de la première année : sur les 106 cas examinés par Paine en 1957, 26 % eurent des crises. La plupart avant 18 mois. Un seul cas en eût après l'âge de 10 ans : à 32 ans. Ces crises vont en s'espaçant pour disparaître à l'âge adulte, spontanément. Il est également intéressant de noter leur correspondance avec le QI

QI < 25 33 %

QI > 25 7 % (Paine 1957) (193).

2) Ces malades se tiennent dans une *attitude* spéciale bien notée par Meddicott, Brugger, Munro, Turpin, Jervis et aussi Fölling. Elle serait très caractéristique. C'est une attitude pithécoïde rappelant assez bien celle du singe, parfois celle du fœtus. C'est une attitude de flexion généralisée. Les malades se tiennent, le corps penché en avant, les bras arqués, les avant-

bras sont repliés sur les bras, tandis que les pouces sont rentrés et que le dos est courbé.

3) *Troubles de la démarche* également, bien notés par Lepow (160). La démarche est raide, sans souplesse, incoordonnée. Elle se fait par petits pas, avec élargissement du polygone de sustentation. Les genoux se fléchissent très peu, les pieds sont élevés en bloc avec la jambe et retombent lourdement à terre.

4) *Des signes extra-pyramidaux* ont été décrits par tous les auteurs. Il faut cependant remarquer qu'en raison de leur état mental, l'exploration systématique de la sensibilité et des appareils sensoriels, s'avère impossible chez la plupart d'entre eux, de même d'ailleurs que celle des fonctions motrices.

Ces signes seraient d'après Jervis, en relation avec une certaine atrophie corticale : hypothèse tirée de 11 encéphalographies gazeuses non vérifiée par l'anatomo-pathologie. Cette opinion fut d'ailleurs controversée plus tard par Clocquet, Mautner et Quinn qui les trouvèrent sur leurs malades strictement normales.

Ces signes consistent en :

- une rigidité retrouvée dans le maintien spécial de posture et dans la démarche, ainsi que dans un freinage des mouvements automatiques.
- une hypertonie musculaire, parfois une hypotonie surtout au niveau des articulations (Berry, Sutherland, Guest, 1958) (19).
- une hyperréflexie tendineuse, interprétée comme un manque de contrôle cortical. Ces réflexes sont très vifs (Bates) en particulier les réflexes rotuliens dont la zone réflexogène est très large et peut s'étendre de l'extrémité de la cuisse à toute la crête tibiale (Bates, Lepow, Mautner et Quinn) (160-167).
- un clonus de la rotule dans 34 % des cas pour Jervis s'accompagnant parfois de spasticité vraie.
- en rapport avec le syndrome extrapyramidal et s'observant dans 65 % des cas pour Jervis (131), divers types d'hyperci-

nésies ont été décrits apparaissant à l'état dissocié les unes des autres, donnant des tics irréguliers au visage. Ces tics consistent en clignements prolongés des paupières s'accompagnant de mouvements latéraux de la langue et d'avancement lent des lèvres, bien décrits par Lepow (160).

5) *Des mouvements anormaux* ont été également notés chez ces malades. Fölling (92), Penrose (202), Jervis (131), Brugger (54), Frazier (94) (qui s'attacha surtout à décrire les mouvements choréo-athétosiques), Mautner et Quinn puis Delay et son école ont décrit des mouvements athétosiques des mains souvent associés à des mouvements choréiformes. Ces mouvements choréoathétosiques présentent une allure caractéristique : il s'agit de mouvements rapides alternants, de flexion et d'extension des doigts, sans finalité, incessants, prenant l'allure de kinesthésies et pouvant s'accompagner d'un tremblement menu des extrémités, assez rapide, accentué par la fatigue, les émotions et l'intention. Ces mouvements anormaux seraient assez caractéristiques de la phénylcétonurie.

A côté de ces mouvements choréo-athétosiques, on a signalé un balancement du corps d'avant en arrière et réciproquement que ces malades s'impriment.

Egalement, des cas de mouvements en miroir ont été rapportés.

L'un des bras et des mains chez un enfant de 8 ans de $QI < 52$, par Friedman en 1954 (96).

L'autre de l'écriture chez une enfant de 7 ans de $QI = 70$ qui présentait aussi des défauts de prononciation et une mémoire extraordinaire, par S. Leonard en 1959 (159).

Des défauts de prononciation, en particulier en ce qui concerne les consonnes, la possibilité d'écholalie, d'échopraxie, furent également souvent signalés (J. Delay et Col. 1947) (80). (S. Léonard 1959) (159).

6) Signalons d'autre part qu'aucun signe de la série cérébelleuse n'a jamais été enregistré, que ce soit par Jervis qui ne constate aucun trouble de l'équilibre ou par Brügger qui signale que son malade pouvait tourner sur lui-même très vite sans tomber.

Cependant Mautner et Quinn ont rapporté trois cas de phénylcétonuriques qui ne pouvaient ni rester assis, ni se tenir debout.

-- Un seul cas de signe de Babinski positif a été décrit chez une malade de 58 ans atteinte de sénilité précoce.

— D'autres réflexes pathologiques, tels que ceux de Piotrowski, d'Oppenheim ont été observés plus d'une fois.

V — *L'Electroencephalogramme enfin,*

Il est modifié dans 80 % des cas ; se traduisant ou non dans la scène clinique par des crises d'épilepsie.

Si la fréquence des crises représente 25 % pour R. S. Paine 1957 (193) et est liée au QI, pour le même auteur, par contre, les perturbations EEG en sont indépendantes, se manifestant d'une façon également répartie dans tous les QI.

Dès 1937, Kreezer et Smith et plus tard en 1941 les Frères Gibbs (98), attiraient l'attention sur les anomalies observées dans les EEG de ces malades dont le tracé rappelait celui des malades épileptiques dans les périodes inter-crisés. Sur 8 enregistrements, les Gibbs, retrouvèrent l'alternance d'ondes lentes et rapides déjà décrites par Kreezer et Smith. D'autre part, les tracés mettent en évidence des rythmes rapides de 18 à 22 c/s prédominant sur les dérivations pariétales et parfois frontales. Les dérivations occipitales sont plus autonomes. Mounier et Horneffer citent le cas d'une jeune fille de 22 ans qui avait des décharges lentes θ , souvent paroxystiques et prédominantes dans les régions frontales même au repos. L'hyperpnée provoque une augmentation nette de ces bouffées d'onde lente dans les régions antérieures, parfois aussi dans les régions temporo-pariéto-occipitale.

Pour Ferreira Fernandez (88) il y aurait des ondes rapides et de faible amplitude 22 c/s sur les dérivations frontales.

Pour Delay et son Ecole, il n'y aurait pas d'onde lente, mais un rythme α normal et des ondes rapides.

Pour Bickel 1957 (33), des fréquences lentes et une réaction prolongée par hyperventilation.

VI — *Les signes cutanés et pigmentaires :*

Bien que contingents eux aussi, les signes cutanéopigmentaires existent dans la plupart des cas. Ils sont rencontrés chez environ 80 % des phénylcétonuriques.

En ce qui concerne la peau : elle est sèche, présente une rugosité anormale (Fölling). Elle serait le siège fréquent d'eczéma, plus de 50 % des Phénylcétonuriques en auraient (Fölling 1937, Jervis, Brugger et Munro 1957).

Elle présente une *photosensibilité* certaine avec prédisposition aux érythèmes actiniques. Une courte exposition au soleil peut entraîner une réaction pouvant être particulièrement grave au niveau de la face et des mains.

R. S. Paine 1957 (193) signale que sur les 106 malades qu'il examina, 19 % avaient de l'eczéma : Sur 8 malades examinés dans le sens de l'eczéma, 6 en eurent après 12 mois, et 2 entre l'âge de 12 et 18 mois. Celui-ci peut persister jusqu'à l'adolescence et l'âge adulte. Ainsi parmi ses 12 malades qui avaient de l'eczéma :

4	en	avaient	encore	après	20	ans
4	le	virent	disparaître	entre	10	et 20 ans
3	—	—	entre	5	et 10	ans
1	—	—	avant	5	ans	

Ces troubles seraient aussi plus fréquemment rencontrés chez les phénylcétonuriques ayant un QI bas :

QI < 25	22 %
> 25	11 %

Ils auraient également un *dermographisme* certain (Bates).

Chez quelques uns par contre et moins fréquemment, on a signalé une *hyperhydrose* avec transpiration profuse et une tendance à des lésions dermatologiques différentes, diverses : psoriasis, lichens, adénomes sébacées, acnée, fibromes de la peau, et même des formes frustres de sclérose ont été rapportées montrant seulement un ou deux constituants de la triade classique. On a décrit, également, de l'acro-cyanose, des marbrures en relation avec les troubles circulatoires fréquents chez les malades mentaux.

2) Quant à la *pigmentation* :

— la peau est très claire, ce qui rend compte de sa photosensibilité ;

— les cheveux et les poils sont très blonds, allant du chatain clair à l'incolore. Delay et Pichot, en 1950 (77), ont même mis au point une méthode de dosage objectif de cette dépigmentation, et de ses variations éventuelles en mesurant la proportion de lumière réfléchie en différentes longueurs d'onde par un échantillon de cheveux.

Jervis, Mautner et Quinn, signalent avec Delay, que seuls au sein de leur famille d'origine italienne et d'aspect typiquement méditerranéen, à pigmentation donc très foncée depuis

plusieurs générations 3 phénylcétonuriques étaient blond cendré.

Ce type fut jugé même si caractéristique, que Fölling (92), Mohr et Ruud ont pu écrire qu'un observateur entraîné pouvait dans les cas nets reconnaître ces malades d'un seul coup d'œil au milieu d'un groupe de débiles. Brugger, puis Turpin, et Duchêne, ont voulu voir là le signe d'un caractère racial, faisant de la phénylcétonurie l'apanage de la race nordique à l'exclusion des autres. Mais les recherches de Jervis ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les diverses races européennes quelque soit leur origine.

Notons toutefois de nombreux cas atypiques signalés :

Penrose 1945 : cheveux bruns ou acajou

Ferreira Fernandez 1950 : jeune noire de 17 ans

Valérie Cowie 1951 : cas d'un jeune garçon de 9 ans à cheveux épais, très bruns, de peau brune aux yeux brun-marrons. Son QI était également élevé.

Signalons également le cas particulier, mentionné par Delay, Pichot, qui comportait une dépigmentation progressive, sur laquelle les auteurs se sont basés pour entrevoir une allure évolutive de l'affection. Les cheveux de leur malade, acajou foncé à la naissance, avaient pris une teinte dorée, claire, la décoloration s'accroissant surtout à la base des cheveux où la teinte se rapprochait du blond platine. Les auteurs avaient admis une adaptation métabolique.

— *L'hypochromie irienne* va de paire avec l'hypochromie pileaire. Les yeux sont bleus ou clairs, voire « délavés » dans 86 % des cas pour Jervis ; 33 cas sur 34 pour Fölling ; 3 cas sur 3 pour Bates.

VII — *Développement staturo-pondéral. Morphologie*

Comparativement aux autres types d'idiots, ils ont généralement un corps harmonieux et normal. Ils auraient, cependant, parfois tendance à être de taille plutôt petite et de poids plutôt fort.

Fölling, puis Penrose, Delay, notent aussi une certaine largeur inaccoutumée des épaules, accompagnée parfois de cyphose, conséquence peut être de l'attitude pithécoïde, mais masquant peut être aussi un trouble de croissance.

Jervis 1937, parmi toutes les mesures anthropométriques a noté comme seulement anormale, une légère microcéphalie, observée également par Penrose. Mautner et Quinn ont observé

également un certain nombre de malformations, de signes de dégénérescence, par exemple : une extrême brachycéphalie, Périmètre crânien : 47 cm, longueur : 13,5, largeur : 15 cm. Cocquet et Myle avaient noté un cas de mésocéphalie avec ébauche de bathrocéphalie et de prognatisme marqués.

VIII — *Autres malformations signalées :*

- Spina bifida occulta de L 5
- bec de lièvre avec déviation de la cloison nasale et palais bifide
- diasthème des incisives
epicanthus
- malformation des oreilles en chou-fleur
tâches café au lait
- syndactylie. Doigts déjettés en baïonnette. Croissance exagérée des ongles des gros orteils. Pieds bots, luxation congénitale de la hanche.
- testicules ectopiques
- maladie cardiaque congénitale. Rhabdomyome du cœur.

= 1 ou 2 exemples de chaque. Ces malformations ne semblent pas être spécifiques de la maladie, mais semblent bien être de pures coïncidences.

IX — *Quant aux organes génitaux et au développement sexuel*

Ils sont toujours normaux. Et si les règles tardent un peu chez ces malades, elles viennent cependant toujours.

Conclusions : Ainsi, l'étude clinique nous a appris que bien que chaque signe soit fréquemment retrouvé, tous étaient plus ou moins contingents et ne pouvaient permettre un diagnostic de la maladie, même pressenti, sans le contrôle biochimique. D'autre part, grâce aux travaux de Paine 1957 s'attachant aux relations entre les QI et les manifestations cliniques de la maladie nous avons vu que les plus déshérités de ces malades du point de vue mental l'étaient aussi dans les autres manifestations associées de la maladie. Ils auraient d'ailleurs également un syndrome biologique très perturbé, plus que celui des malades à niveau mental plus élevé. Mais ceci est très controversé.

Après une étude du syndrome biologique, nous étudierons les explications pathogéniques qui ont été données pour faire le lien entre les troubles mentaux si souvent observés et le syndrome biochimique constant, image du dysmétabolisme.

SYNDROME BIOLOGIQUE

Le syndrome biologique se constitue progressivement. Le trouble biologique initial essentiel est le blocage enzymatique de la phénylalanine dans sa voie métabolique hépatique principale qui empêche sa conversion en Tyrosine, par oxydation.

Il va, ainsi, se réaliser en quelque sorte une surcharge de l'organisme en phénylalanine. En effet, dès le 4^e jour de l'existence, les taux sériques en phénylalanine sont très supérieurs à ceux trouvés chez les enfants normaux du même âge.

L'organisme va réagir en utilisant une autre voie métabolique rénale. Cette voie accessoire dans les conditions physiologiques normales, devient prépondérante chez de tels sujets, dont elle représente le seul mécanisme de défense. Par réaction de transamination, elle va aboutir à la formation d'acides cétoniques. Ainsi, à l'aminoacidémie initiale va correspondre une cetoacidurie secondaire, d'apparition plus tardive. L'acide phénylpyruvique, représente l'acide cétonique le plus facile à mettre en évidence grâce à la réaction colorée qu'il donne avec les sels ferriques. Il apparaît dans les urines autour du 35^e jour de l'existence.

Le nouveau milieu biologique dès lors formé va interférer, dans l'état actuel de nos connaissances, avec les métabolismes de la Tyrosine et du Tryptophane, pour les perturber. Les métabolites de chacun de ces corps trouvés, anormaux, soit par leur présence, soit par leurs taux dans les différents milieux de l'organisme, en sont témoins.

Le diagnostic de la phénylcétonurie repose sur la mise en évidence du syndrome biologique.

La précession du syndrome biologique sur les manifestations cliniques de la maladie, quelque'elles soient, la toxicité de ce syndrome sur un cerveau en plein développement, les possibilités actuelles thérapeutiques de le normaliser par l'institution d'un régime adéquat, rendent compte de l'intérêt capital d'un diagnostic précoce. Celui-ci, posé sur les seules manifestations biologiques et sanctionné par l'institution immédiate du régime

permettra de voir se normaliser rapidement le milieu biologique. Dès lors, le développement cérébral pourra se faire entièrement normalement - ainsi qu'en témoignent les observations d'enfants traités dès la naissance - étiquetés grâce à une surveillance très étroite, motivée par leur appartenance à une fratrie dont un des membres avait été diagnostiqué phénylcétonurique.

PLAN :

Après un rappel physiologique des métabolismes de la phénylalanine, de la Tyrosine et du Tryptophane, nous étudierons les troubles métaboliques tels qu'ils se présentent chez les phénylcétonuriques.

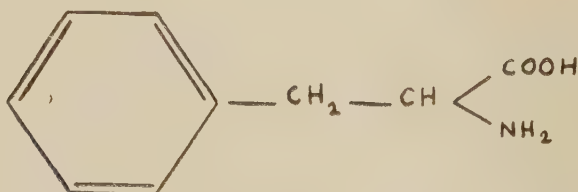
Dans un deuxième temps, nous comparerons les constantes biologiques du sujet sain et du sujet malade.

Puis, nous rapporterons les variations expérimentales du syndrome biologique en fonction des surcharges, des régimes ou des jeûnes réalisés et les incidences que de telles expériences eurent dans le domaine thérapeutique à partir des résultats obtenus, réservant au chapitre du diagnostic de la maladie, les moyens dont on dispose pour mettre ces corps en évidence ou pour les doser.

I — Métabolismes de la phénylalanine, de la Tyrosine, du Tryptophane dans les conditions physiologiques normales :

A — Phénylalanine :

— Sa formule :



Rappelons que cet acide aminé aromatique est un *acide aminé essentiel* et que l'organisme est incapable de le synthétiser. Il est apporté en quantité importante par l'alimentation. Toutes les protéines en sont riches, mais de façon variable. Citons, pour exemple, la teneur en Phénylalanine de quelques aliments :

un œuf de grosseur moyenne en contient environ	300 mg
une tranche de lard	» » » 90 mg
un beefsteack	» » » 225 mg

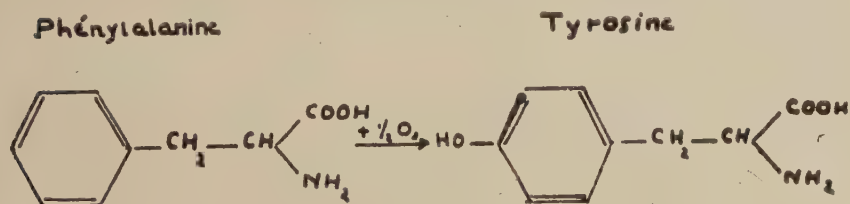
— On la trouve *chez les sujets normaux à un taux voisin de 15 mg %*. Ceci laisse préjuger, que, dès son absorption, elle est transformée rapidement en d'autres corps, selon des voies métaboliques que nous allons étudier maintenant.

— *Voies métaboliques :*

Elles sont au nombre de deux. L'une, principale est hépatique et assure la conversion de la Phénylalanine en Tyrosine par oxydation ; l'autre est très accessoire et passe par le rein, aboutissant à la formation d'acides cétoniques par transamination.

a — Voie métabolique hépatique principale :

— C'est une voie d'oxydation nucléaire : elle consiste en une parahydroxylation. La Parahydroxyphénylalanine ou Tyrosine en résulte. Cette réaction s'écrit :



— La preuve de la conversion de la Phénylalanine en Tyrosine est apportée par les expériences suivantes :

Une surcharge expérimentale en Phénylalanine entraîne une réaction de Millon très positive.

Si on donne de la Phénylalanine marquée radioactive, on trouve une radioactivité au niveau de la Tyrosine isolée.

— Cette conversion se fait au *niveau du foie* :

Elle se fait *in vitro* dans du foie isolé. (Udenfriend et Cooper 1952 (255) ; Jervis 1953 (130) ; Wallace, Moldave et Meister 1957) (264).

— Elle nécessite pour se faire la participation d'un *système enzymatique* hautement spécifique :

— Udenfriend et Cooper 1952 (255) démontrent cette conversion enzymatique par des procédés chimiques, isotopiques et chromatographiques.

Ils étudièrent cette conversion in vitro, sur des coupes de foie, en parlant d'extraits solubles de Phénylalanine.

Ils obtinrent un produit qui traité par le 1-Nitroso-2-Naphtol donna la même absorption lumineuse que le produit formé à partir de la Tyrosine. Celui-ci, également, traité par la Tyrosine-Décarboxylase, fournit un composé qui, comme la Tyramine peut être extrait dans l'alcool isoamylique à pH 9,6 et qui donne avec le 1-Nitroso-2-Naphtol, la même absorption que la Tyramine.

Un chromatogramme sur papier révéla un produit à Rf identique à celui de la Tyrosine en partant de la dl Phénylalanine marquée par C 14 comme substrat : La Tyrosine isolée, contenait aussi C 14, montrant ainsi sa formation par oxydation directe à partir de la Phénylalanine correspondante.

Ces auteurs obtinrent un système soluble à partir de foie de rat. Ce système en présence du diphospho Pyridine Nucléotide et de l'oxygène peut catalyser cette conversion. pH d'action optimum = 7 Température optima = 35°.

Ainsi, la Phénylalanine-Hydroxylase ajoute de l'oxygène moléculaire au substrat en présence d'oxygène, et d'agents réducteurs tels que le diphosphopyridine nucléotide hydrogéné (DPNN) ou le Triphosphopyridine Nucléotide (TPNN).

— Kaufman en 1959 (140-141) apporte des précisions sur le mécanisme d'action de ce système enzymatique :

$$\text{TPNN} + \text{H}^+ + \text{O}_2 + \text{Phénylalanine} \rightarrow \text{TPN}^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{Tyrosine}.$$

Pour se faire, cette réaction nécessite 2 enzymes

un apporté par le foie de rat

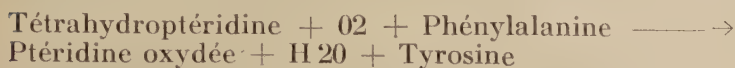
un apporté par du foie de mouton

et 1 cofacteur non protéique.

Il montra que l'extrait de foie de rat contient les 2 enzymes l'extrait de foie de mouton 1 enzyme. Un homogénat foie de rat-foie de mouton contient les 2 enzymes.

Mais ni le foie de mouton, ni le TPNN ne sont strictement nécessaires à l'hydroxylation de la Phénylalanine. En effet, l'enzyme apporté par le foie de rat mis en présence d'acide Tétrahydroxyfolique suffit pour assurer cette conversion.

Le foie de mouton apporte la Tétrahydroptéridine. Ainsi la réaction s'écrit :



ceci en présence de foie de rat indispensable à cette réaction.

L'enzyme de foie de rat + Tétrahydroxyptéridine $\longrightarrow$ Hydroxylation

L'enzyme de foie de mouton + TPNH = servent à maintenir la Tétrahydroxyptéridine sous sa forme réduite seule active.

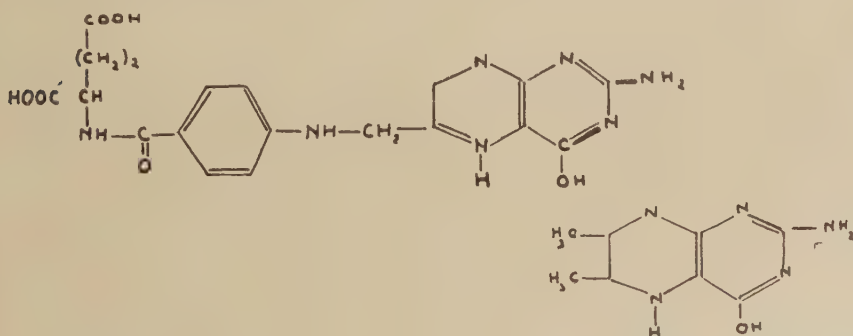
On ne connaît pas la formule de la « Ptéridine Oxydée » et la Tétrahydroptéridine du système naturel n'est pas connue.

Quoiqu'il en soit de toutes les Ptéridines :

— La plus active est la 2-Amino-4-Hydroxy-6-Méthyl-Tétrahydroxyptéridine.

— La moins active est la 4-Amino-2-Hydroxy-6-Méthyl-Tétrahydroxyptéridine.

Ecrivons la formule de la 2-Amino-1-Hydroxy-6-7-diméthyl-Tétrahydroxyptéridine par rapport à celle de l'acide Tétrahydroxyfolique.



Kaufman (1959) (141) note également que les antifoliques inhibent la conversion de la Phénylalanine en Tyrosine et ceci tant in vivo qu'in vitro. Cette notion mérite d'être soulignée.

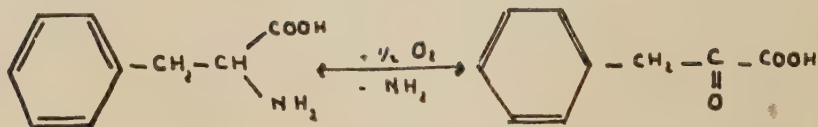
b — Voie métabolique rénale accessoire :

Cette seconde voie métabolique existe chez les sujets sains chez lesquels elle est très accessoire.

— C'est une voie de transamination. Elle aboutit, grâce à l'action d'une transaminase à la formation d'acide Phénylpyruvique, selon une réaction réversible qui s'écrit :

Phénylalanine

Acide Phénylpyruvique



— Cette réaction se situe au niveau du rein. Elle fut mise en évidence par les travaux de Neber, Krebs, Lieben, et Kreimayer qui ont démontré que de l'acide phénylpyruvique apparaissait après administration de phénylalanine sur des reins isolés (230).

— La preuve certaine que l'acide Phénylpyruvique provient de la phénylalanine est l'obtention de cet acide à partir de la phénylalanine par méthode de synthèse enzymatique, telle que la réalisa Meister en 1950.

Il est donc parfaitement possible qu'une fraction de la phénylalanine sérique soit transformée directement dans les reins par la 1-Acidamino-deshydrase en acide Phénylpyruvique. Même chez le sujet sain, l'acide phénylpyruvique peut toujours être détecté dans l'urine concentrée et acidifiée (Smith 1958) (235), ainsi que des traces d'acide Phényllactique venant de sa réduction.

— Devenir de l'acide phénylpyruvique ?

— Il est vraisemblable de penser qu'une partie se trouve transformée en acide phényllactique par un processus réversible d'oxydoréduction. Suwa, après injection d'acide Phénylpyruvique, trouva dans ses urines de l'acide Phényllactique. L'acide Phényllactique, in vivo, peut se transformer à nouveau en acide Phénylpyruvique, Phénylalanine et Tyrosine, comme l'ont prouvé les expériences de Moss.

Phénylalanine → Tyrosine



Acide Phénylpyruvique <—> acide Phényllactique.

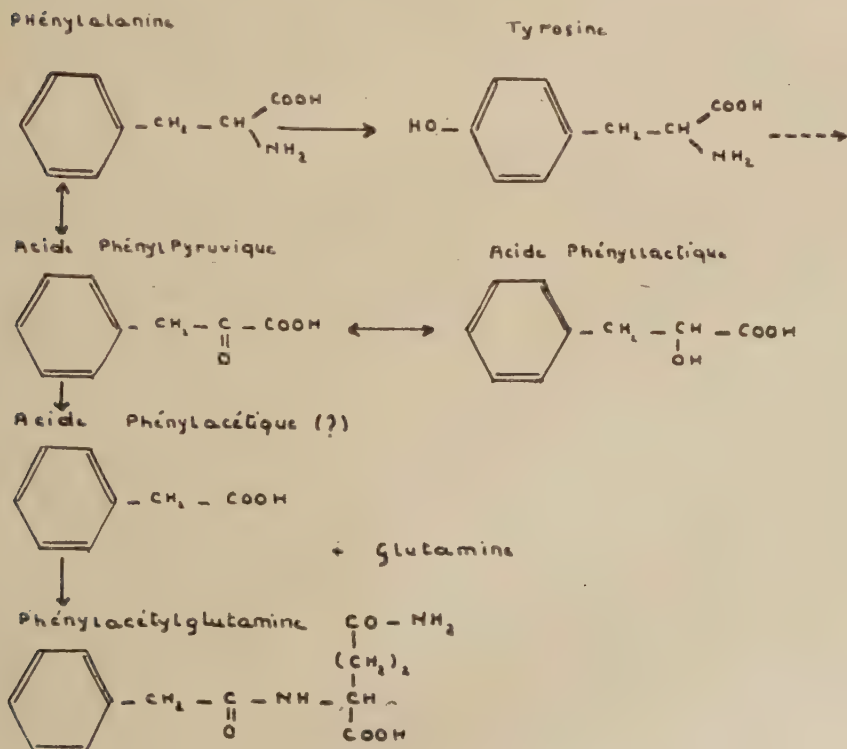
— En dehors de sa réduction en acide Phényllactique enfin, l'acide Phénylpyruvique peut subir une décarboxylation oxydative en acide Phénylacétique qui est ensuite probablement éliminé dans l'urine sous forme conjuguée de Phénylacétylglutamine. Cette réaction ne se fait que chez l'homme, aux niveaux du foie et du rein. Le système enzymatique responsable de cette formation est complexe et met en jeu l'Adénosine Triphosphate (ATP), l'acide Adénylique (AMP), le Pyrophosphate (PP) et le coenzyme A, selon les réactions étudiées par Moldave et Meister en 1957 (181) :



— L'acide Phénylpyruvique peut également subir une oxydation nucléaire plus poussée le transformant en acide Parahydroxyphénylpyruvique, puis par décarboxylation oxydative de ce dernier en acide Homogentisique.

Ainsi, dans les conditions physiologiques normales, la majeure partie de l'acide Phénylpyruvique formé, se transforme en Phénylalanine et emprunte dès lors la voie métabolique hépatique d'oxydation le transformant en Tyrosine dont il suit la dégradation métabolique. Seule, la Phénylacétylglutamine, stade ultime de dégradation de l'acide Phénylpyruvique est retrouvée, car elle représente le produit d'une réaction irréversible.

Ces différentes réactions s'écrivent :

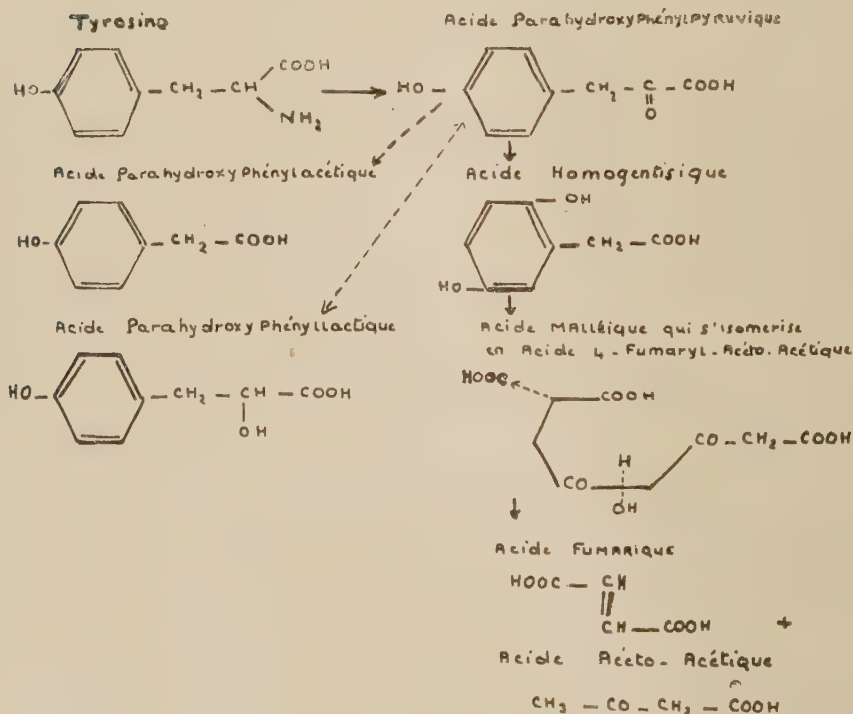


B — La Tyrosine :

Acide aromatique aminé également indispensable, la Tyrosine connaît deux origines : elle provient d'une part de la parahydroxylation hépatique de la phénylalanine, d'autre part, elle est également apportée en grande quantité par l'alimentation.

Dès 1951, Schepartz B. (220), présente la transamination comme premier stade du métabolisme de la Tyrosine entraînant la formation d'acide parahydroxyphénylpyruvique.

La même année La Du et Greenberg (152) étudient le système hépatique d'oxydation de la Tyrosine. Knox (146) montre la formation d'acide acéto-acétique à partir de l'acide homogentisique par oxydation de ce dernier, l'acide Homogentisique provenant lui-même d'une nouvelle oxydation du noyau Tyrosinique : l'introduction du deuxième atome se fait en position para, par rapport au premier.



Une faible quantité d'acide parahydroxyphénylpyruvique se transforme en acide parahydroxyphényllactique, par réduction et selon une réaction réversible. La décarboxylation de l'acide parahydroxyphénylpyruvique le transforme en acide parahydroxyphénylacétique.

Ces derniers corps sont détectables dans les urines des gens sains, mais à l'état de traces. Seul, l'acide parahydroxyphényllactique est retrouvé de façon inconstante par tous les auteurs. (Bloxam et Col. 1960 (43) ; Robinson 1961 (212).

Ces réactions s'écrivent comme suit : Tableau page 50.

La Tyrosine poursuit également son métabolisme dans le sens de formation de Mélanine, Tyroxine, Adrénaline, DOPA.

C — Le Tryptophane :

Ses voies métaboliques sont nombreuses. Nous limiterons notre étude à celles qui sont perturbées chez le phénylcétonurique.

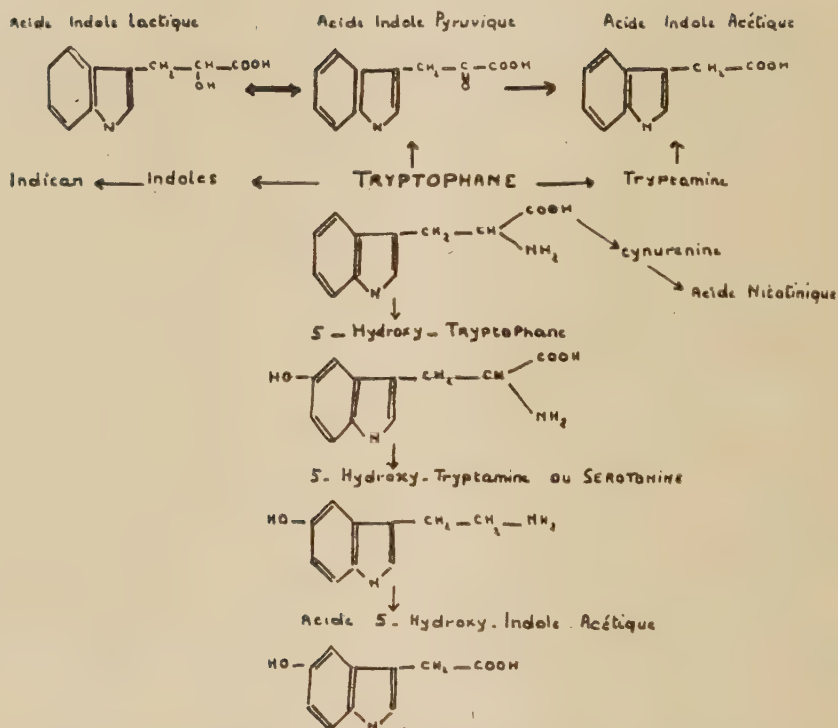
Son oxydation par une peroxydase le transforme en Cynurenine qui se transforme à son tour en acide nicotinique, après de nombreux stades intermédiaires.

Par désamination oxydative, il se transforme en acide indole pyruvique qui par réduction et selon une réaction réversible donne l'acide indole lactique, et par décarboxylation l'acide indole acétique, ce dernier acide pouvant également provenir de la Tryptamine.

Sous l'action d'une tryptophanase, le Tryptophane se réduit et se transforme en indoles. Ces indoles se transforment à leur tour en Indican.

Titus et Udenfriend en 1955 (259), ont montré que sous l'action d'une oxydase, contenue dans le foie et dans le rein, le Tryptophane se transformait en 5-Hydroxytryptophane, qui à son tour par décarboxylation, catalysée par une décarboxylase contenue dans la muqueuse intestinale et certains autres tissus dont le poumon, se transformait en 5-Hydroxytryptamine ou Sérotonine. Le métabolisme de cette dernière se poursuit vers la formation d'acide 5-Hydroxy-indole-acétique. Cette voie métabolique ne représente que 5 % du métabolisme du Tryptophane introduit dans l'alimentation.

Nous allons schématiser ces voies :



Ainsi se présentent les métabolismes de la phénylalanine, de la Tyrosine, du Tryptophane dans les conditions physiologiques. Nous allons étudier maintenant leurs perturbations chez le phénylcétonurique.

II — Métabolismes de la phénylalanine, de la Tyrosine, du Tryptophane chez les Phénylcétonuriques :

A — La phénylalanine :

Dès 1947, Jervis (127) situait l'erreur métabolique : le trouble essentiel du syndrome biologique chez les phénylcétonuriques, relève de l'impossibilité qu'a leur organisme à convertir la Phénylalanine en Tyrosine.

En 1952, Udenfriend et Cooper (255), démontrent le déficit enzymatique intervenant dans cette réaction.

L'année suivante, Jervis (130) mettait en évidence la déficience du système oxydatif chez de tels malades, tandis qu'Udenfriend et Bessman étudiaient l'hydroxylation de la phénylalanine (256).

La voie métabolique hépatique principale, qui permet la conversion de la phénylalanine en Tyrosine est « bloquée » chez les phénylcétonuriques. En effet, il est facile de constater expérimentalement ce blocage : si on donne de la phénylalanine à ces malades, elle s'accumule dans les humeurs.

La preuve de l'impossibilité qu'a leur organisme à convertir en Tyrosine la Phénylalanine est apportée par le fait qu'après surcharge en phénylalanine il n'y a aucune positivité de la réaction de Millon du sérum.

Cependant, si on donne de la phénylalanine marquée à ces malades, on retrouve une certaine radioactivité dans la Tyrosine isolée, environ 10 % de celle retrouvée dans les mêmes conditions chez les sujets normaux. (Udenfriend et Bessman) (256). Cette Radioactive retrouvée soulève l'hypothèse d'un bloc incomplet ou d'une oxydation de la phénylalanine par réaction non spécifique et indépendante de l'action de la parahydroxylase. (Dalglish) (72). En tous cas que cette conversion soit accessoire mais qu'elle existe, expliquerait les cas rapportés de phénylcétonurie inconstante, l'apparition de corps cétoniques dans l'urine de certains sujets de façon temporaire, lors de surcharge en phénylalanine, par exemple, alors que dans les conditions habituelles, l'apport en phénylalanine n'excède pas les possibilités de leur organisme à la convertir en Tyrosine.

La réalité du blocage et le rôle d'une déficience enzymatique sont démontrés : Des fragments de foie prélevés chez des malades sont incapables d'oxyder la phénylalanine quand ils sont placés dans les conditions où cette transformation s'opère chez des individus normaux (Jervis).

Moldave, Wallace et Meister (1956) (264) démontrent que l'adjonction d'extrait de foie de rat à des fragments de foie de phénylcétonuriques permet cette conversion.

On ne sait s'il s'agit de l'absence d'un enzyme ou d'une inactivation ? Kaufman (140-141), a montré qu'en présence de foie de rat et de Tétrahydroxyptéridine sous forme réduite l'hydroxylation se faisait. Le même auteur démontra, également en 1959 que cette réaction était inhibée par les antifoliques, notion qui apparaît devoir être d'un énorme intérêt.

Quoiqu'il en soit, la voie métabolique hépatique devenant inutilisable, il va se réaliser une surcharge en phénylalanine dans le sérum à laquelle l'organisme ne va pas rester « indifférent ». La voie rénale de transamination, accessoire dans les conditions physiologiques va devenir prépondérante chez de tels malades dont elle représente le seul mécanisme de défense.

Ainsi apparaîtront dans les urines des acides cétoniques. Leur mécanisme de formation a été étudié par Neubauer, Embden, Kroop, et Krebs. Ces auteurs ont fait admettre pour le catabolisme des acides aminés, le couplage d'une désamination oxydative et d'une décarboxylation du résidu non azoté aboutissant à l'obtention d'un acide gras à un C de moins que l'acide aminé générateur. Dans le premier stade de cette dégradation, la désamination oxydative transforme l'acide aminé en acide cétonique, et cette réaction nécessite pour se faire la présence de catalase.

Ainsi les perturbations métaboliques relevant du « blocage » de la phénylalanine vont se traduire :

- Dans le sang par des taux anormalement élevés en Phénylalanine.
- dans les urines par des taux accrus de l'élimination de la phénylalanine et ceux-ci ne sont dûs qu'aux seules quantités excessives en Phénylalanine filtrées qui excèdent largement la capacité de résorption tubulaire, sans qu'il y ait de lésion rénale surajoutée. On trouvera également de l'acide phénylpyruvique, phényllactique et de la phénylacétylglutamine en quantités élevées. On trouve également de l'acide orthohydroxyphénylacétique. Les isotopes ont permis de préciser que cet acide venait de la Phénylalanine mais le mécanisme de sa formation n'est pas encore connu (Udenfriend et Mitoma). Pour Dalglish 1955 (72), le mécanisme enzymatique permettant la formation de dérivés en para, étant en déficit, ce sont des enzymes accessoires « en ortho » qui prennent le pas.

B — La Tyrosine :

Son métabolisme va également être perturbé. Les tendances modernes actuelles considèrent que les troubles métaboliques observés à son niveau ne sont pas spécifiques de la maladie mais ne sont que l'expression de la réaction de l'organisme au « Stress » en quelque sorte réalisé par la surcharge en Phénylalanine. La Tyrosinurie qui en résulte, consiste en la présence des acides parahydroxyphényl-pyruvique, lactique et acétique. Seule la première conversion en acide parahydroxyphénylpyruvique se fait normalement, l'évolution vers l'acide homogentisique étant empêchée.

La mélanine qui est l'aboutissant d'une des voies métaboliques de la Tyrosine manque chez beaucoup de ces malades ainsi qu'en témoignent la pâleur de leurs cheveux et la car-

nation claire de 80 % d'entre eux. On avait d'abord admis une utilisation rationnelle de l'organisme de la Tyrosine dont il disposait pour la formation des hormones essentielles. En fait cette voie apparaît plutôt inhibée : la normalisation du milieu biologique permet d'assister à un retour à la normale de la pigmentation.

C — Le Tryptophane :

Son métabolisme est également perturbé. Ces troubles sont également secondaires à ceux de la Phénylalanine dont ils dépendent.

C'est depuis 1954, à la suite de la découverte d'Armstrong et Robinson (8) d'acides indoliques lactique et acétique dans l'urine des phénylcétonuriques, que les travaux s'orientèrent sur les recherches des troubles du métabolisme du Tryptophane.

Là encore, les troubles constatés ne sont pas spécifiques d'une lésion caractéristique de la Phénylcétonurie, mais déterminés par les taux élevés du sérum en phénylalanine ou en métabolites de cette dernière.

En 1957, C. M. B. Pare, M. Sandler, R. S. Stacey montrent l'inhibition de la décarboxylase qui permet les réactions de décarboxylation, à partir du Tryptophane et du 5-Hydroxy-tryptophane. (196).

En effet, on constate une diminution des taux de la sérotonine et de son métabolite : l'acide 5-Hydroxy-Indole-Acétique, de même qu'une diminution du taux de la Tryptamine (195)

— L'inhibition de ces deux voies métaboliques ne se fait pas au niveau de l'oxydation qui se fait normalement mais au niveau de la décarboxylation.

Preuve :

Si on fait manger du 5-Hydroxy-Tryptophane à des sujets malades, on constate une diminution du taux de l'acide 5-Hydroxy-indole-Acétique sur celui que l'on est en droit d'attendre après cette surcharge. (Pare 1957) (196).

— La décarboxylase du Tryptophane et celle du 5-Hydroxytryptophane seraient inhibées par les acides phényllactique, phénylpyruvique et indolelactique (Davison et Sandler 1958) (75). Ceci fut repris en 1960 par R.E. Tashian (144). Cet auteur démontra que l'administration orale d'acides phénylpyruvique, phénylacétique et ortho-hydroxy-phénylacétique entraîne une élévation de l'excrétion urinaire en acide indole-acétique. Une

plus petite augmentation de l'excrétion de l'acide 5-Hydroxy-indoléacétique suit l'administration d'acide phénylpyruvique et d'acide ortho-hydroxyphénylacétique. D'autre part, il fut démontré que l'acide ortho-hydroxy-phényl-acétique entraînait une excrétion en acide indole-acétique plus importante que celle entraînée par l'acide phénylpyruvique ou phénylacétique.

-- La peroxydase permettant la transformation du Tryptophane en Cynurenine qui se transforme à son tour en acide nicotinique, semble être également inhibée. La suggestion de Baron et Col. (15), qu'une déficience endogène en amide nicotinique pouvait exister chez les malades ayant un métabolisme altéré du Tryptophane est intéressante et dans le sens d'observations faites par S. Bessman et K. Tada en 1960 sur l'excrétion diminuée de la N-Méthyl-Nicotinamide (26).

En 1960, S. P. Bessman et K. Tada (26) étudie l'excrétion des corps indoliques et l'indicanurie.

L'indicanurie est beaucoup plus élevée chez ces malades que chez les gens normaux. Elle présente des variations parallèles aux taux de ce phénylalanine sérique. Elle n'est que l'expression du taux élevé des indoles.

Pourtant, les indoles se transforment moins bien en indican chez les sujets malades que chez les sujets normaux. La preuve a été apportée par ces auteurs par expérience de surcharge en indoles de 5 mg par kg de poids corporel. Ils observèrent que comparativement aux sujets sains chez qui le taux en indoles restait fixe, chez les phénylcétonuriques par contre, il augmentait rapidement ; tandis que l'indicanurie était accrue chez les gens sains, elle présentait peu de variations chez ces mêmes malades. Ils conclurent donc au mauvais métabolisme des indoles et à la déficience de leur transformation en indican.

D'autre part ils trouvèrent un rapport Créatinine-Indican augmenté : cela suggère une perte intestinale en « indoles + indican » plus que deux fois normale. Estimant à 50 % l'efficacité de conversion de l'indole intestinal en indican il y aurait une perte en tryptophane quotidien par cette voie pouvant s'élever à 50 % de la quantité ingérée. D'où un grand « gaspillage » du Tryptophane dans son métabolisme. L'excrétion accrue d'indican dans la phénylcétonurie reflète l'excèsive acidurie indolylactique et indolylacétique rapportée par Armstrong et Robinson.

Ainsi se crée un nouveau syndrome biologique dont nous venons d'étudier le mécanisme. Le trouble initial relève d'un déficit enzymatique spécifique empêchant la conversion en

Tyrosine de la Phénylalanine qui va s'accumuler dans l'organisme dont elle réalise ainsi une surcharge. Sa voie métabolique normale étant bloquée, la phénylalanine va se métaboliser selon une voie qui existe dans les conditions physiologiques normales mais à l'état accessoire. Chez de tels malades, dont elle représente la voie métabolique unique, elle devient prépondérante et entraîne la formation de corps habituellement absents dans l'urine des gens sains ou simplement décelables, après concentration et acidification, tels que l'acide phénylpyruvique (Smith 1958).

La phénylalanine ou ses différents métabolites vont interférer avec les métabolismes de la Tyrosine et du Tryptophane pour inhiber certaines de leurs réactions. De façon semblable à ce qui se passe pour la phénylalanine, des voies métaboliques plus ou moins accessoires vont devenir prépondérantes exprimant la défense de l'organisme contre l'aggression métabolique en quelque sorte réalisée.

C'est ainsi que le syndrome biologique est constitué d'une part, par des métabolites anormaux par leur présence même et d'autre part, par des métabolites normaux (de la phénylalanine, de la Tyrosine ou du Tryptophane), par leur présence mais anormaux par leurs taux. (Boscott et Bickel 1953 (16), Armstrong et Shaw 1956 et Robinson 1961) (212).

III. — Syndrome biologique chez le phénylcétonurique. Constantes biologiques de l'individu normal.

a — Chez le sujet sain :

Sang — Phénylalanine : taux compris entre 10 et 15 mg 0/00
voire 30 mg à jeun.

Tyrosine : 15 mg 0/00

Sérotonine : 2 γ par L de plasma (Rodnight).

LRC — Ces corps sont au même taux que dans le sang.

Urines - Phénylalanine : 30 à 150 mg sont éliminés par jour.

Phénylcétylglutamine : 300 mg.

Ni acide phénylpyruvique, ni acide phényllactique : tout au moins ces corps ne peuvent être dosés, mais on peut les détecter par concentration et acidification des urines (Smith 1958).

Acide orthohydroxyphénylpyruvique détectable (Armstrong 1954).

Acide orthohydroxyphénylacétique au taux de 1 mg.

Acide parahydroxyphénylpyruvique
Acide parahydroxyphénylacétique
Acide parahydroxyphényllactique.

Ces acides, métabolites de la Tyrosine ne peuvent pas être dosés, mais ils peuvent être détectés (Armstrong et Shaw 1956, Robinson 1961) (212). L'acide parahydroxyphényllactique n'est cependant pas retrouvé de façon constante (Robinson 1961).

Acide 5-Hydroxy-Indole-Acétique : 2 à 8 mg par jour
Sérotonine : 60 à 150 γ par jour.

b --- Chez le phénylcétonurique.

Sang — Augmentation constante mais variable du taux en *phénylalanine*, pathognomonique de la maladie : 120 à 600 mg $\%^\circ$,

Tyrosine : taux normal ou légèrement abaissé

Tryptophane : taux normal

Indoles : taux élevé

Sérotonine : taux diminué, généralement apprécié par le dosage du taux de son dérivé : l'acide 5-Hydroxy-Indole-acétique, dans l'urine.

Certains malades auraient des globulines anormales (174) (Meister 1958) Phémoglobine des phénylcétonuriques est semblable à celle des sujets normaux (M. D. Cleggs et W. A. Schroeder 1959). (63).

LCR — Hautes concentrations en phénylalanine subissant des variations parallèles aux variations sériques, mais avec des taux moins élevés : 40 à 120 mg $\%^\circ$ (Jervis, Block et Col. 1940).

Sueur — Taux en Phénylalanine supérieurs à la normale, variant entre 16 et 96 mg $\%^\circ$ (Jervis).

Acide phénylpyruvique : 60 à 560 mg $\%^\circ$

Ni acide phényllactique, ni acide phénylacétique.

Urines — L'acide Phénylpyruvique représente le métabolite majeur recherché dans les dépistages systématiques : son taux oscille entre 300 mg et 3 gr par 24 heures. Il faut savoir cependant que sa recherche peut être négative à certains moments de la maladie.

Acide phényllactique : 25 à 75 % du taux de l'Acide phénylpyruvique.

Acide phénylacétique surtout sous forme conjuguée de Phénylacétylglutamine : 1 à 3 gr par jour.

Phénylalanine : 300 mg à 1 gr par jour, en principe 300 mg.

Acide parahydroxyphénylpyruvique (Roes)

Acide parahydroxyphényllactique

Acide parahydroxyphénylacétique (Boscott et Bickel 1953). (46).

Acide orthohydroxyphénylacétique : taux voisins de 200 mg

Acides indole acétique et lactique (Armstrong et Robinson 1954).

Taux diminués par contre de :

— l'acide 5-Hydroxyindole-acétique

la 5-Hydroxytryptamine ou sérotonine (Paré 1957) (195)

— la N-Méthyl-Nicotinamide.

NB : Le caractère pathologique de l'aminocidurie qui accompagne la phénylcétonurie (Taurine, Sérine, glutamine, leucine, isoleucine) est très controversé.

IV. — *Variations expérimentales du syndrome biologique et leurs traductions chimiques :*

Nous avons fait de larges emprunts à la thèse de Vizet (260).

A — LE SYNDROME URINAIRE :

Nous l'étudierons d'abord car il reste la note essentielle de la traduction de ce dysmétabolisme.

a) *L'acide phénylpyruvique* est excrété en quantités très variables :

0,40 à 3 gr par 24 heures pour Jervis

0,80 à 1, 80 gr par 24 heures pour Lepow

0,90 à 1,80 par 24 heures pour Borek

avec un régime mixte et moyen :	protéines	65 gr
	lipides	60 gr
	H de C.	315 gr.

(1) On constate des variations de l'excrétion essentiellement en fonction du régime et de la quantité de protéines ingérées, en particulier de la *phénylalanine*, véritable source d'acide phénylpyruvique, ainsi que devait le rapporter dès 1938, Jervis (125).

Une surcharge de 10 gr. en dl Phénylalanine avec par ailleurs un régime pauvre en protéines entraîne une augmentation de l'excrétion de l'acide phénylpyruvique qui passe de 0,80 gr à 2,75 gr par 24 heures.

Des surcharges successives en : Tyrosine, tryptophane, Alanine, cystine, glycine, valine, associées à un régime dépourvu de protéines n'entraînent aucune augmentation de l'excrétion de ce corps.

Donc seule la phénylalanine administrée entraîne une augmentation appréciable de la quantité d'acide phénylpyruvique éliminée.

A signaler : — que des deux formes de Phénylalanine la d-phénylalanine est plus efficace. Respectivement :

d = 1,96 ———> 3,28 gr

l = 1,70 ———> 2,40 gr

de même les dérivés formyl et acétyl de la d-phénylalanine, administrés aux mêmes malades entraînerent une élévation de la phénylcétonurie, au contraire des dérivés correspondants des formes lévogyres.

— de la phénylalanine racémique étant administrée aux malades on note un rejet presque immédiat en quantités d'acide phénylpyruvique, non proportionnelles à la quantité de phénylalanine administrée, puis secondairement, une montée tardive du taux d'élimination qui pourrait s'expliquer par la transformation de la phénylalanine lévogyre en sa forme dextrogyre dans le milieu intérieur.

Dès 1911, les auteurs se préoccupent des effets des différents régimes sur le syndrome biologique ::

Lepow - régime riche en protéines

protéines 131 gr

lipides 70 gr

H de C 355 gr

Le taux en Acide Phényl Pyruvique de 1,283 gr. passe à 2,969 gr.

- régime pauvre en protéines

protéines	38 gr
lipides	46 gr
H de C	261 gr

- Le taux en Acide Phényl Pyruvique passe de 2,017 gr à 66 mg en 24 heures. Ceci fut repris en 1950 par Delay, Pichot, Perrier, Delbarre qui notent des variations de 75 %.

Par un jeûne, ils obtinrent même une disparition temporaire de la phénylcétonurie.

— Ce fut également ce que constata H. Bickel : une diminution notable de la quantité de Phénylalanine dans le régime donné aux oligophrènes entraînent non seulement une amélioration évidente du syndrome biologique, mais également des améliorations cliniques et électro-encéphalographique manifestes. Il devait en tirer des conclusions thérapeutiques (1954).

— D'autres travaux montrèrent également que lorsque l'oxydation de la phénylalanine est bloquée, par un groupe "β hydroxy", comme dans le cas de la β hydroxyphénylalanine, aucun accroissement ne se produit dans l'excrétion de l'acide phénylpyruvique.

— Enfin il faut parler des travaux de Meister A., Udenfriend S., Bessman S. P. (1956) (172). Ces auteurs trouvèrent une diminution de l'excrétion de l'acide phénylpyruvique, par administration de l-glutamine, l-glutamate ou l-asparagine,

2) Ainsi l'élimination urinaire de l'Acide Phényl Pyruvique dépend donc de la quantité de phénylalanine absorbée. Elle dépend également de l'ingestion de l'acide *phénylpyruvique* qui augmente sa propre élimination chez ces malades.

Une surcharge de 5 gr de phénylpyruvate de Na correspondant à 4 gr d'acide libre associé à un régime pauvre en protéines, fut réalisée par Jervis 1937-1948.

Le taux en Acide phénylpyruvique de 0,60 gr passa à 2,20 gr le jour de l'expérience et à 1,40 les jours suivants.

En 1950 Jervis donna 10 gr d'acide phénylpyruvique pur. Son taux de 1,38 passa à 4,20 gr. Ceci fut également confirmé par Lepow en 1944.

3) Elle dépend aussi de l'ingestion d'acide *phényllactique*, acide alcool correspondant à l'acide Phényl Pyruvique et au-

quel il est biologiquement intimement lié : en 1950 Jervis en administra 5 gr.

L'Acide Phényl Pyruvique de 0,36 passa à 0,98 gr. de même d'ailleurs que l'élimination de l'acide phényllactique est augmentée par ingestion d'acide phénylpyruvique. Ainsi l'ingestion de 10 gr d'Acide Phénylpyruvique entraîne une augmentation de son taux de 0,68 à 2 gr.

4) En ce qui concerne les surcharges expérimentales qui furent réalisées avec des vitamines, les résultats obtenus furent très contradictoires et l'on ne peut en tirer de conclusions décisives.

5) Penrose et Quastel ont établi un rapport entre l'acide phénylpyruvique et l'urée. Acide Phényl Pyruvique/urée serait constant et égal à 0,70 en moyenne par litre d'urine, 1 gr. d'Acide Phényl Pyruvique étant excrété par 15 gr d'urée. Ce rapport est augmenté après ingestion de phénylalanine et administration de Tyrosine.

b). — On note également *une excrétion en acide phényllactique* anormalement élevée.

Par jour l'excrétion varie de 0,30 gr à 0,60 soit encore 40 à 90 mg par gr d'azote total urinaire. Il y a là encore des variations avec le régime.

— Jervis : régime riche en protéines : variation de 208 à 1080 mg par 24 heures.

après ingestion de 10 gr de Phénylalanine variation de 1060 à 1620 mg par 24 heures.

après ingestion de 10 gr d'Acide Phényl Pyruvique variation de 680 à 2000 mg par 24 heures.

c) — L'excrétion urinaire de la *Phénylalanine*, est également anormalement élevée et se fait sous forme naturelle L pour 85 %. Son taux d'excrétion chez les phénylcétonuriques varie avec les mêmes facteurs que ceux qui font varier le taux de ses métabolites : avec un repas riche en protéines l'excrétion passe de 76 à 410 mg par 24 heures. Pour 10 gr. de Phénylalanine ingérée il passe de 328 à 661 mg par 24 heures. Pour 10 gr d'acide Phényl Pyruvique il passe de 324 à 348 mg par 24 heures.

d). — Enfin Woolf, en 1951 (226) trouvait de la *phénylacétyl-glutamine* dans l'urine forme d'élimination de l'acide acéti-

que d'après Thierfelder et Sherwin, Lewis et Sandler, en quantités de l'ordre de 0,50 gr par litre. Il est intéressant de noter à la suite des travaux de Meister, Udenfriend et Bessman, que l'administration de glutamine ne modifie pas ce taux d'élimination (172).

B — DANS LE SANG :

Jervis, Block, Bolling et Kanze ont démontré que quelques soient les taux d'élimination de la phénylalanine et de ses métabolites dans les urines, quelques soient les expériences de régime, surcharge, déjà signalées, l'acide phénylpyruvique ne se trouve pas dans le sang, non plus que l'acide phényllactique ou que l'acide acétique libre ou conjugué.

Par contre le taux de *Phénylalanine* varie considérablement. Alors que chez le sujet normal, à jeun, elle est dans le sang à l'état de traces, chez le phénylcétonurique, son taux varie de 150 à 600 mg avec une moyenne de 350 mg, sous forme I à l'exclusion de la forme d.

Des expériences de surcharge aboutirent au résultat suivant :

Surcharges	augmentation du taux en phénylalanine
en protéines	environ de 6 mg 0/00
en dl Phénylalanine	» 6 »
en acide phénylpyruvique	» 4 »
en acide phényllactique	» 8 »

Chez les sujets normaux, la surcharge en phénylalanine entraîne la formation de composés caractérisés par la positivité de la réaction de Millon qui est donc négative dans le sérum des phénylcétonuriques.

De même on peut noter dans le sang, l'augmentation du taux des *composés indolés* après surcharge en indole de 5 mg par Kg de poids corporel.

C — *D'autres examens furent pratiqués s'attachant à trouver des dysfonctionnements glandulaires.*

1) — *Le foie*, surtout fut l'objet d'études précises :

Dès 1944 Clocquet et Myle parlent d'altérations pathologiques du foie (64).

En 1947, Delay et Pichot (80) les comparent avec celles décrites dans la maladie de Kummer-Willson et dans la pseudosclérose de Westphall qui présentent comme la phénylcétonurie des signes extrapyramidaux et des mouvements choréoathétosiques des membres.

Cowie également lui attacha une énorme importance.

D'après les données de Delay et Col. :

-- épreuve de galactosémie provoquée : perturbée chez une seule de leurs malades.

Réprise par V. Cowie qui la trouva normale sur 12 phénylcétonuriques.

- Le rapport cholestérol estérifié/cholestérol total se montra nettement inférieur à la normale avec une moyenne de 0,70, ce qui correspond à un abaissement du cholestérol estérifié, le cholestérol total restant normal. Les auteurs conclurent à une insuffisance hépatique, ce qui fut par la suite contredit par Mautner et Quinn qui trouvèrent ce rapport normal.
- Tests de fonctionnement hépatique : résultats également contradictoires en ce qui concerne l'exploration du métabolisme protidique du foie des phénylcétonuriques, recherchée par les 4 réactions de floculations : thymol, Mac Lagan, Hanger, réaction de Gros au chlorure mercurique, variation de la réaction de Takata-Ara, réaction de Winderly au sulfate de cadmium.

Là encore les résultats sont contradictoires en s'en tenant simplement au dosage des protides totaux et du rapport sérine/globuline.

- 2) — En ce qui concerne le *dysfonctionnement glandulaire, Thyroïdien* :

La mesure du rapport $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine}}$ dans l'urine, étudiée par

Penrose et Pugh dans un certain nombre de maladies mentales montra que ce rapport était élevé, s'étalant entre 7 et 25 (les rapports moyens pour les hommes et pour les femmes étant de 4,9 et 5,6). Cette élévation serait due à une créatinurie élevée, qui semblerait liée, elle-même à une dysfonction de la thyroïde dans le sens d'une hyperthyroïdie.

- Les mesures du M. B. n'apportèrent pas, elles non plus, de données certaines :

Delay le trouva abaissé de 27 %.

Cowie sur 15 malades le trouva plutôt augmenté.

D - Parmi les autres examens pratiqués, les *encéphalographies gazeuses* n'apportèrent guère non plus de renseignements sur la nature de l'affection. Là aussi les résultats furent contradictoires :

Pour Jervis : hypoplasie ou atrophie cérébrale diffuse et dilatation des ventricules cérébraux (hypothèse tirée de 11 encéphalographies gazeuses, non vérifiée par l'anatomo-pathologie).

D'ailleurs Clocquet, Delay, Mautner et Quinn l'avaient trouvée sur leurs malades strictement normale.

Ces différentes études nous montrent bien que seul le syndrome biologique, traduction du métabolisme perturbé dans sa voie physiologique normale, permet de faire le diagnostic et la preuve de la maladie.

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

Il repose sur la mise en évidence du syndrome biologique qui apporte par sa seule existence la preuve formelle de la maladie :

C'est essentiellement la présence d'acide phénylpyruvique dans les urines et celles de taux sériques élevés en phénylalanine qui appuient ce diagnostic.

Ultérieurement les différents troubles métaboliques entrant dans la constitution du syndrome biologique peuvent être mis en évidence par différentes méthodes que nous étudierons.

I — Identification de l'Acide phénylpyruvique dans les urines

— Celle-ci peut se faire dès le 35^e jour de l'existence chez les phénylcétonuriques. C'est sur cette identification que repose le dépistage systématique de la maladie.

— Il faut cependant savoir que la *réaction n'est positive que dans 80 % des cas*. Il faut également savoir que la phénylcétonurie peut être *inconstante* et qu'il faut répéter les examens s'ils sont trouvés négatifs chez des malades chez lesquels la phénylcétonurie est suspectée pour des manifestations cliniques quelconques (F. Lyman 1958) (164).

Dès 1945 Fölling, Muhr et Ruud décrivaient un cas inconstant (92).

Des cas semblables furent retrouvés par Keup 1935, Schrappe 1952, Low, Armstrong et Carlisle 1956, Jervis...

H. Bickel 1957 (34-35-36), ayant réalisé des surcharges en phénylalanine de 3 gr, sous forme L, constata l'apparition d'acide phénylpyruvique dans les urines de ces malades. La présence facultative de corps cétoniques dans les urines de tels malades serait liée d'après cet auteur à une insuffisance partielle en phénylalanine-Oxydase.

— L'identification de l'acide phénylpyruvique dans l'urine peut se faire selon différentes méthodes :

- en utilisant la réaction colorée que cet acide donne avec les sels ferriques ;
- grâce à la formation d'hydrazone ;
- identification également par Chromatographie.

a) Mise en évidence par les sels ferriques :

— Test au perchlorure de fer : ou test de Fölling.

La réaction se fait sur des urines acidifiées aux environs de pH3, soit par quelques gouttes d'acide chlorhydrique en solution à 10 % (procédé de Gerhard) soit par 2 ml d'acide sulfurique 6 N (selon le procédé de R. S. Paine 1957).

On mélange une certaine quantité d'urine au 1/10 de son volume en perchlorure de fer à 5 ou 10 %. La réaction est positive s'il se produit une coloration verte plus ou moins intense du mélange, d'installation progressive, se développant en 30 secondes, atteignant son maximum en une minute puis décroissant pour disparaître dans les 10 minutes qui suivent ou tout au moins fortement s'atténuer.

Parmi les causes d'erreur : un taux élevé en bilirubine peut entraîner une réaction faussement positive. De même certains médicaments absorbés peuvent fausser les résultats. Nous y reviendrons.

Les phosphates, toujours présents dans l'urine humaine, peuvent également être considérés comme une cause d'erreur. Ils risquent en effet de masquer la réaction au chlorure ferrique et répondraient des cas décrits dans la littérature de réaction négative chez les malades phénylcétonuriques étiquetés par ailleurs (S. W. Wright et G. Tarjan 1957). Pour lutter contre cette cause d'erreur, O. Meulemans en 1960 a proposé un temps complémentaire au test de Fölling : à 4 ml d'urine est ajouté 1 ml du mélange suivant : chlorure de magnésium (11 gr), chlorure d'ammonium (14 gr) et solution ammoniacale (22,5 ml de NH_3 à 25 %). Après avoir effectué le mélange, on filtre. On acidifie le filtrat avec 2 gouttes de solution de chlorure ferrique à 10 % . (271-175).

— Test au citrate ferrique de Kropp et Lang 1955. (151).

— PHENISTIX : test au sulfate ferrique stabilisé. C'est un batonnet à extrémité sensible, qui au contact de l'urine pré-

sente un virage ayant la même évolution cinétique que la réaction au perchlorure de fer sur tubes. L'appréciation de sa teinte permet grâce à une échelle colorimétrique un dosage grossier du taux de l'urine en acide phénylpyruvique.

Il fut introduit dans la pratique en 1958 par Baird et la détection de l'acide phénylpyruvique par examen systématique s'est trouvée ainsi, bien simplifiée. L'extrémité sensible est imprégnée d'un mélange de sulfate ferrique ammoniacal, de sulfate de magnésium et d'acide cyclohexylsulfamique. Les causes d'erreur, citées ci-dessus se trouvent ainsi négativées, en ce qui concerne les phosphates tout au moins.

Outre sa facilité d'exécution, qui permet ainsi au praticien de tester à son cabinet toute urine d'enfant suspecté de possibilité de phénylcétonurie, il présente l'avantage d'être très sensible.

C'est ce test que nous avons utilisé au cours de l'enquête systématique que nous avons réalisée sur 2400 arriérés mentaux + 500 enfants normaux. Parmi ses causes d'erreur - d'ailleurs communes à toutes les réactions qui mettent en jeu les sels ferriques - il faut signaler différentes réactions colorées dues à des absorptions médicamenteuses, citons :

- Les salicylates qui entraînent un virage au rose du test (aspirine) ;
- LE P.A.S. qui entraîne un virage au mauve du test ;
- Les phénothiazines, dont le largactil, qui entraînent un virage au rose* « saumon ». Cette coloration s'affirme au fur et à mesure que le batonnet sèche.
- Le glutaminol et les cholagogues une réaction orangée.
- L'hexacycline, la Terramycine, un virage au brun.

Ces colorations obtenues sont considérées comme des causes d'erreur moins en elles-mêmes, leur teinte étant très différentes de celle, verte, obtenue avec l'acide phénylpyruvique que par le risque qu'elles entraînent de dissimuler ainsi de petites quantités d'acide phénylpyruvique.

La cause d'erreur qui nous a de beaucoup paru la plus importante est celle liée aux métabolites de la LévomEPROMAZINE (Nozinan). En effet, les urines de certains malades recevant du Nozinan entraînent un virage au vert du test. L'évolution cinétique de la réaction est exactement semblable à celle due à l'acide phénylpyruvique. Le doute a été levé en utilisant le protocole suivant (Cl. Quincy et R. Later) : l'urine acidifiée par de l'acide chlorhydrique est extraite en deux fois par un

volume d'éther. Les fractions étherées sont ensuite évaporées. Le résidu est repris par une petite quantité d'alcool. Sur une fraction, on fait une réaction au perchlorure de fer qui doit être négative, s'il s'agissait de métabolites du Nozinan ; en cas de réaction positive, on soumet l'autre fraction à la chromatographie (solvant : Butanol-Acide Acétique-Eau) (8-2-2) qui permet l'identification certaine de l'acide Phénylpyruvique.

Cependant, on ne peut s'expliquer certains faits pour lesquels le problème demeure entier et qui demandent à être étudiés ultérieurement, à savoir :

- Tous les malades qui reçoivent du Nozinan n'entraînent pas par leur urine un virage du test ;
- Chez aucun malade recevant du Nozinan et présentant un virage du test nous n'avons trouvé en fin de compte d'acide phénylpyruvique.

Toutes les hypothèses sont permises et on peut se demander s'il s'agit d'une coïncidence, d'une incidence métabolique ou d'une interférence des réactions ?

Dans le but d'élucider cette question nous avons tenté différentes expériences :

— La première a consisté à supprimer le Nozinan chez les enfans ayant été retenus par le virage de leurs urines, ceci sur des périodes s'étalant sur 5 à 10 jours. Un nouveau test pratiqué alors, a été dans tous les cas négatif.

Au moment du 2^e test un dosage sérique en phénylalanine a montré chez plusieurs d'entre eux des taux normaux en cet acide aminé.

Il faut également signaler l'inconstance de la positivité du test sous Nozinan. Une enfant de 15 ans avait retenu notre attention, tout particulièrement : ses urines avaient entraîné un virage très positif du Phénistix. Elle recevait à cette époque du Nozinan. Cliniquement, elle correspondait tout à fait au type même des phénylcétonuriques : blonde aux yeux d'un bleu délavé, elle présentait de l'eczéma, une peau sèche, écailleuse, des troubles circulatoires. Son oligophrénie s'était amorcée vers l'âge de 14 mois et elle se présentait à l'époque où nous l'avons vue comme une grande arriérée avec de gros troubles caractériels. Par ailleurs, son EEG était très perturbé, elle avait des crises d'épilepsie fréquentes, qui commençaient toutefois à s'espacer ; on notait également des mouvements de type choréo-athéotique de ses extrémités, un élargissement de son polygone de sustentation à la marche et assise le balancement classiquement décrit chez de tels malades. L'arrêt du

Nozinan n'a pu être réalisé chez cette enfant qui présentait une très grande agitation. Un 2^e test pratiqué au moment de la prise de sang pour dosage du taux sérique en phénylalanine, devait être, sans changement quelconque de la thérapeutique négatif. Les taux sériques, correspondant à la même époque, étaient normaux. On ne sait pas non plus comment expliquer la négativité de cette deuxième réaction, non motivée par quelques changements thérapeutiques.

— La deuxième expérience tentée a échoué. Elle consistait à mettre un des enfants étiquetés "phénylcétonurique" au Nozinan. Parmi les malades, un seul présentait une agitation suffisante pour justifier cette thérapeutique. Nous avions estimé à 50 mg la dose minima reçue par les enfants dont les urines entraînaient un virage du test. Cette dose fut si mal supportée par cet enfant qui entra dans un état de torpeur que dès le premier jour du traitement les parents l'interrompirent.

b — Mise en évidence par la phénylhydrazine.

Ce test a été mis au point par Penrose et Quastel en 1937 (200) et fut repris plus tard en 1957 par Wright (272) :

— On mélange à parts égales de l'urine et une solution saturée de 2-4-dinitro-phénylhydrazine dans une solution normale d'acide Chlorhydrique. Cette caractérisation est classique. Cependant l'identification chromatographique par cette méthode est difficile, des dédoublements de spots venant encore compliquer le problème.

c — Méthode chromatographique (M. Berry 1959) (24).

On pratique une concentration des urines selon la méthode de Berry et Woolf, 1949 : acidification des urines à pH 1 et extraction des urines en 2 fois par un volume égal d'éther les 2 fois. On laisse l'éther s'évaporer et le résidu est repris dans de l'éthanol à 50 % en utilisant un dixième du volume du départ. On utilise pour le chromatogramme le solvant : eau-butanol-acide acétique (2-8-2). L'acide phénylpyruvique après pulvérisation d'une solution fraîchement préparée de sulfate fereux d'ammonium à 5 % donne une coloration verte stable, alors que celle obtenue avec le réactif au chlorure ferrique habituel ne l'est pas.

II — Dosage de la Phénylalanine sérique :

Ses taux sont supérieurs dans le sérum des phénylcétonuriques à ceux trouvés chez les individus normaux et ceci dès le 4^e jour de l'existence.

a — Par chromatographie monodimensionnelle :

Méthode de Berry 1957 (21).

Elle permet une appréciation grossière du taux de la phénylalanine. C'est une méthode semi-quantitative.

On utilise un petit volume de plasma déprotéinisé par 4 volumes d'éthanol à 95 %. Le filtrat alcoolique sert à préparer les chromatogrammes qui sont réalisés en utilisant comme solvant un mélange eau-éthanol-butanol (2-2-7). Ils sont révélés ensuite par de la Ninhydrine.

La phénylalanine est identifiée en raison de sa localisation et de la coloration bleue de sa tâche que l'on apprécie.

b — Méthodes de dosage par dégradation enzymatique.

— Méthode d'Udenfriend et Cooper 1952 (255)).

— Méthode de La Du et Michael 1959 (153). C'est cette dernière méthode qui fut utilisée pour doser les taux en phénylalanine sérique des malades dont nous présentons les observations dans cette étude.

III — D'autres éléments du diagnostic peuvent être apportés en s'adressant aux autres métabolites de la phénylalanine, aux métabolites de la Tyrosine et du Tryptophane. Ces dernières données complètent l'établissement du syndrome biologique, mais doivent rester à l'arrière plan de la détection de l'acide phénylpyruvique dans l'urine et de l'estimation des taux sériques en phénylalanine, sur lesquels repose en fait tout le diagnostic.

a — Dosage de l'acide phénylpyruvique dans l'urine :

— Citons pour mémoire les méthodes pondérales, amenant l'acide phénylpyruvique à l'état de cristaux : méthode de Fölling 1934. Méthode de Brügger 1942 à partir de cristaux de phénylhydrazone.

— Méthode colorimétrique proposée par Polonowski, Desgrez, Delbarre 1947 (80).

— Méthodes spectroscopiques : actuellement utilisées.

— Méthode de The et Col. appréciant au spectrophomètre l'absorption de la couleur verte dans de l'urine diluée 50 fois (1957) (246).

— Méthode de O. Meulemans (175) dont le principe est comparable à celui de la méthode précédente (1960) (Méthode utilisée dans les observations).

Elle mesure à la fois l'absorption maximum de la couleur verte au début du test et celle qui reste quand la couleur a disparu. La différence entre ces deux courbes permettant une appréciation précise du taux de cet acide.

b — Acide ortho-hydroxyphénylacétique : H. Berry 1957-58 (21-22-23).

La détection se fait sur urines acidifiées et concentrées par l'éther puis reprises par de l'alcool selon la méthode de Berry et Woolf décrite précédemment. Sa présence se détermine par chromatographie en utilisant comme solvant : eau-ammoniaque-isopropanol (1-1-8) et en le révélant par un mélange d'acide sulfanylique diazoté et de carbonate de soude : spot orangé. L'estimation quantitative est faite par comparaison avec des chromatogrammes contenant des quantités connues de cet acide et lecture au spectrophotomètre. On retrouve environ 50 % de cet acide par ce simple procédé.

c — La phénylacétylglutamine (23).

Toujours selon H. Berry (1958), la phénylacétylglutamine est séparée de l'urine restante de l'extraction par l'éther par une extraction ultérieure par l'acétate d'éthyle (Woolf 1951). On utilise comme solvant, un mélange d'eau-butanol-acide acétique. La phénylacétylglutamine apparaît comme un spot rouge de Rf 90 sur le chromatogramme révélé par de la ninhydrine.

d — Les dérivés de la Tyrosine à savoir : acides parahydroxyphényllacétique et parahydroxyphénylacétique sont également appréciés par chromatographie (Berry 1958) (23).

Les urines sont toujours traitées selon le procédé de Berry et Woolf. Le solvant utilisé est un mélange d'isopropanol-ammoniaque suivi d'une solution de butanol-pyridine-eau (70-10-20). Le chromatogramme est ensuite révélé par de l'acide sulfanylique diazoté.

e — Les troubles métaboliques portant sur le Tryptophane sont généralement appréciés à travers la sérotonine ou le produit de décarboxylation de cette dernière : l'acide 5-Hydroxy-Indole-Acétique. De même, l'indicanurie représente un moyen facile d'étudier les indoles ; nous en donnerons le principe, sur lequel nous terminerons cette étude.

— Sérotonine :

— *Méthodes physiques* : absorption dans l'ultra-violet, en solution acide : maximum d'absorption pour 275 m μ , un pic secondaire pour 295 m μ .

- colorimétrie : la mesure porte sur le chromophore produit par réaction de la sérotonine avec l'd nitroso- β -naphtol : sel de diazonium coloré en violet, puis spectro photométrie.

- Fluorimétrie.

— *Méthodes chimiques* : C'est la chromatographie.

- Méthode de Twarog et Page 1953, qualitative mais permettant un dosage semi-quantitatif. Elle utilise l'acide butyrique.

- Méthode de Jepson et Stevens 1953, qualitative mais permettant, associée à la fluorescence d'éliminer les indoles N-substitués, (122).

— *Méthodes biologiques* : mettant à profit l'action contracturante de la sérotonine sur le muscle lisse.

— Acide 5-Hydroxy-indole-acétique :

Cet acide forme un complexe de couleur rouge avec l'acide nitreux et l' δ -nitroso- β -naphtol. Avant le dosage, il est nécessaire d'éliminer les substances interférentes et d'extraire à l'éther (réaction de Sjoerdsma et Udenfriend) (231).

Ou bien on traite par la Dinitro-2-4-Phénylhydrazine (DPN) à 0.5 % dans ClH 2 N, on extrait au chloroforme, on élimine l'hydrazine par de l'éther lavé, on tamponne par une solution de phosphates et on entraîne une coloration par un mélange de nitrosonaphtol, de solution tampon et d'acide nitreux (technique de Udenfriend, Titus, et Weissbach 1955) (259). Au spectrophotomètre, on lit 2 maximums : 650/0 à 100 m μ /ml et 525 m μ .

— Indican :

Etudié récemment par S. P. Bessman et K Tada en 1960 (26). La mesure de l'indicanurie, d'évolution parallèle au taux sérique en phénylalanine serait plus simple que la mesure directe de la Phénylalanine sérique.

— Principe :

Les urines sont alcalanisées à pH 10, saturées par du CNa et extraites 3 fois avec 2 volumes d'acétate d'éthyle. Les extraits concentrés d'acétate d'éthyle sont chromatographiés par la méthode ascendante : spot bleu à hydrolyse acide, ayant un spectre d'absorption identique à celui de l'indigo.

DONNEES ANATOMO PATHOLOGIQUES

Là également, les données sont divergentes. Les premiers travaux furent faits par Penrose en 1939, sur un idiot phénylcétonurique décédé à l'âge de 9 ans de broncho-pneumonie. Il trouva des discrètes lésions de démyélinisation au niveau du nerf sciatique.

Mautner et Quinn décriront plus tard des altérations au niveau de la moelle avec la présence de plusieurs kystes dans les faisceaux de Goll et de Burdach et un canal médullaire rétréci.

Mais, ce sont surtout les travaux d'Alvord et Col. en 1950 (3), qui marquèrent cette étude. Ils insistèrent particulièrement sur le défaut de myélinisation de différents tractus du système nerveux central et périphérique, qui serait en rapport direct avec la microcéphalie parfois observée. Ils trouvèrent des signes de démyélinisation également au niveau des radiations optiques, des faisceaux cortico-spinaux, et des faisceaux cortico-pontiques.

Egalement furent décrites des plages de gliose, de multiples tumeurs nerveuses, une hypoplasie de l'hypophyse, des signes de dégénérescence de la myéline.

Parfois seuls un œdème du cerveau ou un cerveau diminué de volume furent trouvés.

Pour le foie : un état de dégénérescence graisseuse périlobulaire s'accompagnant d'une atrophie du parenchyme et d'un certain état de fibrose, fut décrit. Ceci amènerait à conclure à une certaine lésion du parenchyme hépatique.

Par contre Clocquet, Myle, Nylssen et van Bogaert en 1944 (64), de même de Kleine et Josephy ne notèrent aucune anomalie caractéristique.

EXPLICATIONS PHYSIO PATHOGENIQUES RAPPORTS ENTRE LE SYNDROME BIOLOGIQUE ET LES TRADUCTIONS CLINIQUES DE LA MALADIE

Toutes les explications apportées sont du domaine des hypothèses, d'où leur nombre et leur variété.

1) Pour les troubles mentaux :

On a longtemps hésité pour savoir si les troubles mentaux constatés si souvent, étaient indépendants des troubles métaboliques où s'ils étaient sous la dépendance du même gène. La mélancolie, le syndrome biologique, observés chez les hétérozygotes, porteurs d'un seul gène récessif et apparaissant à mi-chemin entre l'individu normal et le malade, ont permis de soulever cette hypothèse.

Actuellement, on pense que le gène morbide, n'est responsable que du dysmétabolisme ;

— D'abord parce que cette conception est en accord avec les données de la génétique classique, selon lesquelles un seul symptôme est lié à un seul gène.

— D'autre part l'observation de phénylcétonuriques asymptomatiques.

Ainsi, le trouble métabolique serait seul héréditaire et les traductions cliniques de la maladie qui l'accompagnent parfois, lui seraient secondaires. Comme preuve de cette dernière hypothèse les effets heureux d'un régime correcteur des troubles métaboliques qui permet dans un deuxième temps de prévenir les troubles cliniques, voire de les corriger dans une certaine mesure.

Une deuxième question se pose alors, par quel mécanisme le dysmétabolisme entraîne-t-il des manifestations pathologiques cliniques ? On sait que le syndrome biologique se traduit essentiellement par un blocage du métabolisme de la phénylalanine, qui entraîne l'accumulation de cette dernière dans le sérum, et la production de dérivés de son catabolisme, par transamination dans l'urine.

Le métabolisme de la tyrosine est également perturbé : il se fait également par transamination, parallèlement à celui de la phénylalanine ; (ces voies existent chez les sujets normaux mais elles sont accessoires) (314). Egalement, perturbation du métabolisme du tryptophane dont l'hydroxylation se fait correctement, mais dont la décarboxylation est empêchée. Ces derniers troubles se traduisent par la présence de composés indolés dans les urines avec une diminution de la sérotonine appréciée par l'abaissement du taux en acide 5-hydroxyl-indole-acétique, son métabolite.

— Le rôle toxique des différents métabolites de la Phénylalanine a été jugé nul.

— Jervis, par intoxication par l'acide phénylpyruvique sur le chat montra que celui-ci n'était pas responsable des troubles nerveux causés par les troubles métaboliques.

Meister, d'autre part, montra que l'acide phénylpyruvique devait être considéré au contraire comme salulaire, en permettant à l'organisme de pouvoir ainsi réduire la surcharge en phénylalanine réalisée par le blocage de son métabolisme.

— De même, l'acide phénylacétique a été incriminé par Sherwin et Kennard (1949). Sa toxicité relèverait de sa conjugaison avec la glutamine, dont elle priverait ainsi l'organisme ? Ces auteurs avaient noté une correspondance entre le taux de phénylacétylglutamine et la débilité mentale. Ils pensèrent même que l'affectation serait curable si on pouvait empêcher cette liaison de se former, in vivo. L'administration de glutamine à ces malades montra que son taux d'élimination n'était pas modifié et que son déficit n'existait pas.

Cette notion fut également étudiée par Armstrong qui nota une relation directe entre l'excrétion de l'acide O-Hydroxy-phénylacétique et le taux en phénylalanine, mais conclut par ailleurs qu'il n'avait aucune relation avec la déficience mentale.

— De même, le rôle joué par la Tyrosine a été jugé nul.

L'apport en Tyrosine, dont une des sources est bloquée, n'a pas apporté de résultats tangibles (Cowie) ; Quant à ses métabolites, leur toxicité est nulle. D'ailleurs ils ne traduisent qu'un trouble du métabolisme de la tyrosine et sont rencontrés dans de nombreuses autres maladies qui ne se signent par aucune débilité mentale (Robinson 1961) (212).

— Enfin, la déficience mentale et les troubles neurologiques peuvent également être dûs à une déficience relative en

Tryptophane résultant de son gaspillage chez ces malades ou à la présence en composés indolés. En effet, ils peuvent résulter de l'indolémie chronique ressortissant d'une conversion accrue en indole du Tryptophane. La toxicité connue de l'indole appuie cette hypothèse de quelque validité, mais le fait que le régime qui corrige les troubles métaboliques du Tryptophane, n'entraîne pas d'amélioration chez les grands enfants, demande une lésion plus permanente.

— La suggestion de Pare : la déficience en Sérotonine cause possible des symptômes mentaux, est à rapprocher des données rapportées par S. P. Bessman sur l'amélioration frappante des EEG par un traitement par le 5-Hydroxytryptophane, chez les malades présentant un coma hépatique (1959).

Actuellement : On pense que le trouble biologique essentiel initial est la surcharge en phénylalanine réalisée par le blocage de son métabolisme par déficit enzymatique, les autres troubles biologiques constatés lui étant secondaires. Comme preuve, l'amélioration du syndrome biologique par un apport réduit en phénylalanine, n'excédant pas les possibilités métaboliques de l'organisme des phénylcétonuriques.

L'interférence des taux anormaux en Phénylalanine avec le développement cérébral entraîne la constitution vraisemblable de lésions cérébrales et par elles l'oligophrénie.

On a beaucoup débattu pour savoir si le retard mental si souvent observé chez ces malades phénylcétonuriques était fonction d'une action toxique liée à la haute concentration dans le sang de la phénylalanine sur la fonction cérébrale ou si de tels taux en Phénylalanine interféraient avec le développement cérébral de telle sorte que la fonction qui en résultait soit anormale.

— La différence des améliorations constatées chez le tout jeune enfant et chez l'adolescent ou l'adulte par le régime, semble de toute évidence contre la première hypothèse.

— Le fait que ces hautes concentrations en phénylalanine, dans le plasma agissent probablement par interférence avec le développement est suggéré par la tendance des phénylcétonuriques enfants à se rapprocher davantage au point de vue âge mental de leur âge chronologique, dans leur première enfance que plus tard.

— De même, le maintien d'un statu quo mental par le régime, s'il est institué tôt dans la vie, et son inefficacité s'il est

institué trop tard, plaident en faveur d'une action toxique de la phénylalanine sur le développement cérébral normal, plus qu'en faveur d'une action toxique sur un cerveau normalement développé (Hsia 1958) (121).

La preuve de cette hypothèse a été apportée par H. A. Waisman 1960 (263), qui montra la possibilité d'obtenir une phénylcétonurie, chez des singes adultes, en leur administrant, per os, de grandes quantités de Phénylalanine. Ces singes ne montrèrent cependant aucune modification dans leur comportement. Cet auteur réalisa la même expérience sur de jeunes singes dès leur naissance. La surcharge en Phénylalanine était de 3 gr/kg de poids et par jour. Leur urine fut testée régulièrement montrant la présence d'acide phénylpyruvique. Des tests apprécièrent également leur développement tant moteur que mental. Ces singes ne purent apprendre certains exercices et ils se maintinrent à un niveau remarquablement plus bas que celui des singes-témoins du même âge. Deux sur quatre eurent des crises épileptiques de type grand mal. Leur comportement était bizarre, leur conduite était schizoïde, et leur arriération mentale d'un type très différent de celui observé dans le mongolisme par exemple.

— Les cas de phénylcétonurie asymptomatiques cliniquement peuvent ainsi s'expliquer par une constitution très lente du syndrome biologique, permettant au cerveau de se développer normalement et d'acquérir sa maturation avant que les taux en phénylalanine soient devenus toxiques.

De même s'expliquerait la récession mentale observée chez certains phénylcétonuriques. Dans ce cas, le syndrome biologique se serait constitué moins vite que chez les grands oligophrènes et plus vite que chez les phénylcétonuriques asymptomatiques.

— Ces données permirent de tirer des déductions thérapeutiques. La position des auteurs est nette actuellement : il faut mettre tout nourrisson phénylcétonurique étiqueté comme tel, au régime sans phénylalanine et ceci sans attendre le moindre délai, en sachant que la récession peut se faire à tout âge tant que le cerveau n'a pas acquis un certain degré de maturation.

C'est également, à partir de ces données, que l'on pense être en droit d'interrompre le traitement vers l'âge de 8-9 ans (Bickel) : Le cerveau normalement développé, pouvant supporter sans dommage un milieu biologique anormal.

2) - En ce qui concerne les *troubles EEG, neurologiques, caractériels*, il est probable que les troubles métaboliques en sont responsables. Leur amélioration constante par la normalisation du milieu biologique en témoigne de même qu'elle permet de leur trouver un support différent de celui de l'oligophrénie dont le caractère est d'être irrécupérable.

3) - Pour l'*hypopigmentation*, longtemps, elle fut mise sur le compte d'un manque en mélanine, la Tyrosine, son précurseur, étant utilisée à des fins plus essentielles que la production de pigment.

En fait la Tyrosine se trouve à un taux normal. Actuellement, on pense qu'il s'agit non pas d'un manque, mais d'une inhibition de la réaction aboutissant à sa formation, comparable à celles observées tant dans certaines autres voies métaboliques de la Tyrosine que dans certaines voies métaboliques du Tryptophane également.

SYNDROME GENETIQUE

a — *Génétique* :

Maladie héréditaire à incidence familiale, elle est sous la dépendance d'un gène récessif autosomique :

A ce sujet, citons les études de Fölling (1934, 1945) ; Jervis (1937) ; Penrose (1939) ; Munro (1939 et 1947) ; Frazier (1947) ; confirmées par celles de l'école Française avec Delay.

On sait que les gènes récessifs répondent dans leurs interférences avec la maladie mentale, principalement des cas d'oligophrénie grave.

Relevant de l'hérédité récessive, citons par exemple certains types de microcéphalies vraies tels le type Aztec de Langton-Down décrit par Hanhart et Halpeim, des types de diplégies cérébrales décrites par Manhart et Evans, l'ataxie de Friedrich, décrite par Belle et Canmichael, le syndrome de Laurence-Moon-Biedl-Bardet décrit par Cockayne, Krestin et Sorsby. Egalement, certains types de gargoylisme décrits par Jervis et enfin l'idiotie amaurotique ou maladie de Tay-Sachs décrite génétiquement par Slome, dans sa forme infantile et juvénile par Sjöjgren.

Enfin, d'affinités métaboliques très voisines de la phénylcétonurie, il faut ajouter l'albinisme, l'alcaptonurie, toutes liées à une hérédité monomérique complète.

Les caractéristiques génétiques de la récessivité s'énoncent :

1 - Le gène peut passer inaperçu pendant plusieurs générations et c'est seulement quand 2 individus, hétérozygotes vis-à-vis du gène en question se rencontrent et se reproduisent que risque de se manifester le porteur de la maladie jusque là ignorée, en la manifestant. Ce dernier, chez qui se manifeste la maladie est forcément homozygote vis-à-vis du gène.

2 - La majorité des individus atteints sont les rejetons de deux parents phénotypiquement normaux et sains, tout comme leurs ancêtres immédiats. Les rejetons du croisement d'indivi-

des affectés avec des individus normaux génétiquement, sont normaux. On note enfin souvent des cas de maladie dans les branches collatérales.

3 - Si l'anormalité est très rare, les mariages consanguins dans les familles affectées sont en proportions anormalement élevées.

4 - L'incidence est familiale dans une fratrie atteinte, elle affecte généralement plus d'un individu ; la proportion d'individus affectés pour les familles peu nombreuses excède généralement les proportions attendues d'après les lois de Mendel de 25 %, mais elle s'approche de ce nombre dans les fratries larges.

5 - Enfin, hérédité récessive, il faut avoir recours à un certain nombre de cas additionnés par rassemblement de plusieurs généalogies pour tirer des conclusions sûres.

La phénylcétonurie est une maladie qui relève d'une hérédité récessive monomérique complète : nous allons donner les différents arguments en faveur (260).

Hérédité : à l'appui les deux observations suivantes :

- Fréquence de l'apparition de 2 ou plusieurs cas dans la même fratrie dès 1934 : Fölling sur 10 cas : 4 cas isolés ; 6 appartenant à 3 fratries.
1945 : sur 34 cas, 10 cas isolés ; 24 appartenant à 12 fratries.
1939 : Jervis : 161 cas appartenant à 125 fratries.
Personnellement sur 10 cas isolés, 2 appartenant à 2 fratries.
- Etude des jumeaux : Jervis en étudia 4 paires :
 - 1 paire de jumeaux monozygotes certains : 2 atteints.
 - 1 paire de jumeaux monozygotes douteux : 2 atteints.
 - 2 paires de jumeaux dizygotes : 2 atteints, 1 indemne.

Récessive monométrique à l'appui de cette conception :

1 - La distribution de l'affection parmi les parents, ascendants, collatéraux : transmission directe de père en fils, exceptionnelle. Les parents sont en effet toujours phénotypiquement normaux, parfois même d'intelligence supérieure (Munro, Frazier 1947). Munro, signale également que sur les 47 fratries qu'il étudia, aucun parent n'était atteint mais que par contre, 5 oncles ou tantes étaient frappés de maladies mentales diverses dont 2 d'idiotie accompagnée de phénylcétonurie. D'autre part, si aucun neveu ou nièce ne fut retenu

comme malade, 3 cousins au 1^{er} degrés étaient phénylcétonuriques.

Nous avons vérifié ces données.

2 - De même, la distribution de l'affection chez les demi-frères ou les demi-sœurs des sujets atteints est caractéristique : ceux-ci ne présentent en général pas de phénylcétonurie. Il est en effet peu probable qu'un hétérozygote rencontre 2 fois un hétérozygote et se reproduise avec lui, alors qu'il s'agit d'une maladie rare et que les chances de rencontre sont faibles. Cependant, dans le cas où il s'unit en secondes noces à une parente de sa femme, il est dans le domaine du possible qu'il s'unisse à une hétérozygote et dans ce cas, les demi-frères ou demi-sœurs seront ou pourront aussi être phénylcétonuriques.

Ceci s'est vérifié : Jervis sur 130 demi-frères examinés, en a trouvé 128 qui étaient normaux et 2 qui étaient oligophrènes, or ces derniers provenaient d'une famille où le père avait épousé successivement les 2 sœurs (124).

En contre-épreuve : Fölling, mentionne avec Mohr et Ruud, le cas où des parents normaux de sujets phénylcétonuriques mariés 2 fois à des personnes sans parenté eurent du 2^e mariage respectivement 5 et 7 enfants normaux. (92)

3 - Le haut pourcentage de consanguinité chez les parents des sujets atteints est aussi un argument de poids en faveur d'une récessivité de l'affection.

Le tableau suivant établi par Penrose rend bien compte de l'influence des mariages consanguins sur la maladie :

source	cas ini- tial	frères et sœurs		parents		cousins
		ph. cet.	normaux	ph.cet	normal	
	ph. Ceton.					
Munro	47	38	141	0	94	10
Jervis	125	72	270	2	248	14
Fölling	22	18	86	0	44	6
Total	194	128	497	2	386	30

dans nos recherches sur 8 phénylcétonuriques détectés (+ 2 par fratrie) 1 cas de parents cousins germains.

Jervis 1939 : 5 % de mariages entre cousins germains chez les phénylcétonuriques alors que dans la population normale le mariage entre cousins germains est 10 fois moins fréquent

Ou 5 fois moins fréquent dans les établissements psychiâtriques

Fölling, Mohr et Ruud (92) ont trouvé en Norvège la proportion de 14 % et mentionnent 4 cas de mariage consanguins avec enfants phénylcétonuriques, enregistrés dans un groupe isolé de petites îles du sud-est de la Norvège. Dans 3 de ces cas les parents étaient cousins de 1^{er} et 2^e mariages d'une grand' mère commune.

L'incidence des mariages consanguins est approximativement $a/(a+16p)$ si a = l'incidence des mariages entre cousins dans la population générale et p la fréquence du gène récessif, rare.

La fréquence du gène se mesure par la racine carrée de l'incidence de la maladie sur la population générale.

Si $a = 0,008$ et $p = 0,004$ (correspondant à la limite inférieure de l'incidence de la phénylcétonurie : 2 pour 100.000) on trouve bien en appliquant la formule, la valeur de 10 % pour l'incidence de consanguinité parentérale. Une incidence de phénylcétonurie de 4 pour 100.000 correspondrait par la formule à un degré de consanguinité de 7 %. Une incidence de 8 pour 100.000 à un degré de 5 %, chiffres correspondant à ceux donnés dans la littérature. Enfin, également en faveur.

4 - Le pourcentage des sujets atteints dans les fratries doit être théoriquement de 25 %, comme il a été dit plus haut selon les lois de Mendel, quand on parle de parents hétérozygotes, normaux apparemment, appartenant à des fratries suffisamment larges. Or, en ce qui concerne la phénylcétonurie, les pourcentages bruts trouvés par :

Jervis 1937-1939 : 33,5 à 42 %.

Fölling, Mohr et Ruud 1945 : 32 %.

et ceux-ci, une fois corrigés par des méthodes de statistiques mathématiques appropriées telle que la méthode de Weinberg deviennent respectivement de 20,8, 28,8 et 22,4 %, soit très voisines du chiffre théorique de 25 % correspondant à une hérédité récessive monomérique de l'affection.

5 - Enfin si on examine les arbres généalogiques figurant dans la littérature, on constate qu'ils comprennent bien plusieurs générations comme par exemple celui de Fölling, Mohr et Ruud. Ils mettent en outre en évidence l'existence de ces porteurs de gènes qui peuvent rester insoupçonnés pendant des générations et qui se manifestent brusquement lorsque des conditions favorables se trouvent être remplies. La fréquence de ces porteurs de gène est de l'ordre de 1 %. Le tableau sui-

vant donné par Penrose concorde avec les chiffres ci-dessus et donne les résultats suivants :

	fréquence du cas	fréquence du gène	fréquence du porteur
U.S.A.	1/30.000	1/173	1/86
Angleterre	1/60.000	1/245	1/122

Ainsi, tous les arguments et chiffres cités s'accordent avec un mode d'hérédité récessive monomérique.

Jervis, dès 1939, éliminait une hérédité dominante : en effet si elle était telle, il y aurait dans les fratries 50 % des sujets atteints. D'autre part, la transmission serait directe.

Enfin l'hérédité liée au sexe est écartée : dans ce cas seuls les mâles sont atteints, or le pourcentage pratiquement égal de sujets atteints dans les deux sexes prouve que le gène est porté par l'autosome, chromosome non sexuel.

Et il ne s'agit non plus d'une hérédité dominante, car dans le cas où le gène est porté par l'autosome, les femmes sont atteintes dans 2 fois plus de cas.

Ainsi la phénylcétonurie relève d'une hérédité récessive autosomique dont le gène manifeste son action sur le métabolisme à l'état double chez les homozygotes vis-à-vis de lui.

b — Détection des hétérozygotes :

Dès 1937, Munro, Penrose et Taylor, émirent hypothèse, qui devait être reprise plus tard par V. Cowie, sur 25 familles anglaises, de l'existence possible, d'un linkage génétique entre les agglutinogènes ABO des séries allélomorphes et le gène de la phénylcétonurie. Ceci étant d'un grand intérêt théorique à cette époque quoique même existant, ce linkage n'ait pas été suffisamment serré pour rendre le type sanguin susceptible de servir de marque d'identification des porteurs de gène.

Les études entreprises dans le même but sur les tracés d'EEG par Cowie échouèrent.

On ne trouva jamais un métabolite du syndrome biologique des phénylcétonuriques, dans les urines ou dans le sang des hétérozygotes.

1) C'est en 1956 que Hsia, Driscoll, Troll et Knox (117) devaient rendre cette détection possible.

Ils déterminèrent les porteurs hétérozygotes vis-à-vis du gène morbide, en réalisant chez eux des surcharges en phénylalanine.

Ils conclurent que les hétérozygotes sont à mi-chemin, entre les gens normaux d'une part, et les hétérozygotes d'autre part, en ce sens que l'acide phénylpyruvique n'apparaîtra pas dans les urines des hétérozygotes et que leur taux plasmatique en phénylalanine, reviendra aux taux normal, plus lentement que chez les sujets sains.

Expérience : surcharge en phénylalanine : per os = 100 mg par kg de poids.

Taux sérique en phénylalanine à jeun.

Taux sérique en phénylalanine 1, 2, 4 heures après l'ingestion.

	1	2	4
Témoins	7,4 mg %	6,3 mg %	3,8 mg %
Porteurs	13,4 mg %	11,7 mg %	7,5 mg %

C'est-à-dire que les taux sériques en phénylalanine des porteurs, après administration de la dose-test de phénylalanine, sont à peu près le double de ceux des sujets sains, considérés aux mêmes intervalles de temps.

Ceci fut confirmé en 1957 par les travaux de Hsia et Col. (118-119).

Et la même année par H. Berry, B. Sutherland et B. Guest (1957) (19).

2) *G. A. Jervis en 1959* (132), propose une méthode de détection des hétérozygotes basée sur la mesure de la conversion de la phénylalanine en Tyrosine. Nous relatons ici les méthodes utilisées et les résultats obtenus.

— 14 malades phénylcétonuriques, homozygotes.

— 21 individus, parents d'enfants phénylcétonuriques, vraisemblablement hétérozygotes.

20 témoins, apparemment normaux.

dose-test de surcharge en phénylalanine de 2 millimoles par kg de poids corporel.

— des échantillons d'urines et de plasma furent obtenus à 0 heure, puis toutes les 2 heures, pendant 6 à 8 heures, les sujets ne recevant aucune nourriture durant la durée de l'expérience.

- la Tyrosine fut déterminée dans du plasma déprotéinisé selon la méthode de Ceriotti et Spandrio (Biochem. J., 66, (1957), 607).
- la phénylalanine fut déterminée suivant la méthode de P. Zalta et Y. Khonvine (Bull. Soc. Chim. biol. 34 (1954) (937).
- le taux d'autres dérivés phénoliques et indoliques fut également apprécié.
- Nous donnons les tableaux dressés par cet auteur des résultats obtenus.

(a) Concentrations plasmatiques en Tyrosine (mg/100 ml) après l'ingestion de 2 moles de L-Phénylalanine par kg de poids corporel.

		heures après l'ingestion de phénylalanine				
	nombre	0	2	4	6	8
homozygotes	14	1.00	1.01	1.04	1.05	1.04
	±	0.12	0.13	0.19	0.16	0.14
hétérozygotes	21	1.41	1.81	2.21	2.29	—
	±	0.21	0.27	0.35	0.45	
témoins	20	1.42	3.86	4.35	4.25	3.15
	±	0.20	1.03	1.43	1.28	0.88

(b) concentrations plasmatiques en phénylalanine (mg/100 ml) suivant l'ingestion de 2 mmoles de L-Phénylalanine par kg de poids corporel.

		heures après l'ingestion de phénylalanine				
	nombre	0	2	4	6	8
homozygotes	8	12.3	38.5	41.7	34.7	28.9
	±	4.0	6.3	12.7	12.6	8.9
hétérozygotes	22	1.53	14.5	15.1	13.0	—
	±	0.65	6.3	5.3	4.3	—
témoins	14	1.25	11.8	12.4	5.6	
	±	0.16	5.7	6.5	2.7	—

La valeur maxima en Tyrosine trouvée chez les témoins, à la 4^e heure, reflète la possibilité qu'a un organisme normal de convertir la phénylalanine en Tyrosine. Chez les phénylcétonuriques l'absence de pic, traduit leur incapacité d'accomplir cette première étape du métabolisme. Les porteurs du gène montrent des valeurs intermédiaires.

Cette méthode de détection des hétérozygotes, basée sur la détermination de l'activité enzymatique spécifique, semble plus satisfaisante et mieux appropriée que la détermination des taux de phénylalanine plasmatique. D'autre part, les techniques utilisées pour déterminer la tyrosine, sont plus simples, et mieux standardisées. Enfin, il faut noter qu'une cause d'erreur supplémentaire peut ainsi être évitée : lors de dysfonctionnement hépatique, comme dans les hépatites infectieuses, la courbe de surcharge en phénylalanine peut être plate comme chez les porteurs, simulant ainsi des courbes d'hétérozygotes et pouvant fausser l'interprétation, ce qui ne se produit pas avec la courbe en Tyrosine qui n'est elle pas influencée.

Jervis pense également que la détermination du taux en acide ortho-hydroxy-phénylacétique, très augmenté chez les porteurs, peut servir de confirmation aux données précédentes.

Ainsi la prophylaxie, s'est-elle trouvée enrichie d'une nouvelle méthode au cours de ces dernières années, qui virent également apporter un traitement efficace à la maladie après tous les succès plus ou moins nets des précédentes thérapeutiques, ainsi que nous allons l'étudier maintenant.

ESSAIS DE TRAITEMENT :

Nous allons citer pour les éliminer les traitements utilisés avant l'institution du régime sans phénylalanine, ou tout au moins en teneur basse et contrôlée, le seul valable.

Anastomose jugulo-carotidienne : réalisée par Beck, Khann, Belhap, dans le but d'activer la circulation cérébrale :

Amélioration nette et constante sur l'agitation, le QI étant peu modifié.

Acétylcholine injectable : utilisée, car elle se trouve en quantités importantes dans un cerveau normal, à cause de ses propriétés de médiateur chimique et à cause de ses propriétés vasodilatatrices. (1957) :

— Amélioration du comportement, espacement des crises convulsives.

Exsanguino-transfusion réalisée par Delay et son école dans le but d'apporter l'enzyme manquant. Aucun résultat. Ils en conclurent que l'organisme était incapable d'utiliser un enzyme exogène, ou que l'enzyme n'était pas dans le sang circulant.

Acide glutamique : Delay et col. 1949 (76), Woolf et Vulliamy 1951 (267), utilisent cette thérapeutique en se basant sur les facultés du système nerveux sympathique qui entraîne par mécanisme adrénergique, la mobilisation du glycogène et par là l'augmentation de la glycémie (certains auteurs avaient déjà voulu voir une diminution du taux d'oxygène et du taux du glucose circulant au niveau du cerveau). Ils utilisaient également ses actions anticonvulsivantes. Ils l'administrèrent à la dose de 8 gr par jour.

Les seuls bénéfices obtenus peuvent l'être chez les enfants récupérables (oligophrènes en général), car l'acide glutamique agit plus en tant qu'activateur de facultés déjà existantes psychiquement parlant qu'en créateur de facultés psychiques nouvelles. Les résultats ont été infructueux.

L-tyrosine per os 20 gr par jour pendant 16 semaines. Cowie : amélioration passagère, aucune modification de l'EEG. émet la nécessité d'un diagnostic précoce pour obtenir un bon résultat.

N. B. — Il faut signaler que la tyrosine est toujours considérée comme un acide aminé essentiel dans le régime synthétique que l'on donne actuellement aux malades, tant parce que ces malades ont une déperdition de cet acide par des voies métaboliques qui sont perturbées dans leur bon fonctionnement, que parce qu'un excès de Tyrosine permet de réduire les besoins en phénylalanine ainsi que l'ont montré Rose et Snyderman en 1955 (216).

Depuis les travaux de Meister montrant la diminution voire la disparition de l'acide pyruvique des urines de ces malades par surcharge en glutamine, depuis que l'on ne considère plus la phénylpyruvicurie comme le mécanisme toxique responsable de l'oligophrénie, mais au contraire comme le seul mécanisme de défense qu'a l'organisme contre la surcharge en phénylalanine, point de départ de tous les troubles chimiques interférant parfois avec la clinique, l'apport en acide glutamique est contre-indiqué chez ces malades. En effet, il agit dès lors, en renforçant la surcharge par la gêne qu'il apporte au catabolisme de la phénylalanine par la voie rénale.

Quant à l'acide ascorbique, il fut introduit en grosses quantités dans l'alimentation des phénylcétonuriques. Partant du fait que ces malades présentait une tyrosynurie, c'est-à-dire une excrétion anormalement augmentée en métabolites aromatiques de la Tyrosine. Celle-ci, fut longtemps considérée comme étant liée à une déficience en acide ascorbique, ceci en particulier avec un régime riche en Tyrosine. Mais d'autre part, en 1960, Bloxam et Col. (43) décriront quelques cas de Tyrosinurie chez des petits enfants par ailleurs normaux, et dans de nombreuses maladies sans spécificité et qui ne seraient pas liées forcément à un déficit en acide ascorbique ou à une lésion hépatique (Robinson 1961) (212).

On en arrive donc à penser que la vitamine C est indispensable chez les phénylcétonuriques autant que chez les individus normaux et aux mêmes taux.

— Penrose en 1939 avait déjà montré la possibilité d'une amélioration sous l'influence d'un régime pauvre en phénylalanine, mais ceci était resté sans lendemain.

C'est à Bickel 1954 que revient le mérite d'avoir introduit dans la pratique, le seul traitement valable, d'une efficacité remarquable, où la ration protéique est assurée quotidiennement par la prise d'un régime synthétique formé de différents acides aminés, sans phénylalanine. Cette dernière étant apportée dans l'alimentation sous forme de protéines naturelles.

TRAITEMENT DIETETIQUE

LE LOFENALAC

Des expériences de surcharge en différents acides aminés, des essais de régimes protéiques synthétiques, permirent de juger des évolutions correspondantes du syndrome biologique dans la phénylcétonurie et des répercussions que les variations des taux sériques en phénylalanine avaient sur la scène clinique.

— Lors du jeûne, la concentration en phénylalanine du plasma diminue et l'acide phénylpyruvique disparaît des urines. Mais, ceci ne dure que très peu. Rapidement, si le jeûne se poursuit, on voit le taux de phénylalanine augmenter et l'acide phénylpyruvique réapparaître dans les urines ;

— De même, avec un régime ne comportant pas de phénylalanine, le taux sérique de cette dernière devient rapidement normal, puis après un laps de temps relativement court, son taux s'élève à nouveau dans le plasma ;

— Ceci s'explique par un processus de catabolisme cellulaire. L'organisme privé de l'apport exogène d'un acide aminé qui lui est indispensable, le mobilise de ses propres tissus, rendant compte des faits observés.

Sur le postulat que l'arriération mentale, dans la phénylcétonurie, était secondaire à l'élévation des taux sériques en phénylalanine, ou à celle de ses métabolites, les régimes en teneur basse en phénylalanine, furent introduits dans la pratique thérapeutique comme traitement de l'oligophrénie phénylpyruvique. C'est à H. Bickel, Gerrard et Hickmans que revient le mérite de cette initiative. Ils agirent avec l'espoir que la restauration du taux de phénylalanine à la normale amènerait, chez de tels malades, une amélioration mentale (1954). (30)

— La concentration tissulaire des phénylcétonuriques en phénylalanine, est la même que celle des sujets normaux (Block, Jervis)).

— La phénylalanine est un acide aminé essentiel qui ne peut être supprimé tout à fait de l'alimentation. Même chez les phénylcétonuriques, elle est indispensable à leur bon équilibre

azoté et à une croissance normale. Les besoins calculés chez les individus normaux et chez les phénylcétonuriques montrent des variations les besoins des phénylcétonuriques sont remarquablement plus faibles que ceux des sujets normaux.

— *Les besoins en L-phénylalanine* ont été déterminés par Rose et Snyderman en 1955 (215). D'autre part, ces auteurs démontrèrent qu'une surcharge en tyrosine diminuait ces besoins.

Pour les gens normaux :

- Adultes : 0,8 gr à 1,1 gr/jour, ramené à 0,3 gr en présence d'un excès de tyrosine ;
- Enfants : 90 mg/kg/jour. En fait, chez 6 enfants, Snyderman trouva que 60 mg suffisaient.

Pour les Phénylcétonuriques :

- Taux optimum pour l'enfant de 6 mois : 25 mg/kg/jour
- Taux optimum pour l'enfant de 15 ans : 5 à 15 mg/kg/jour.
- Taux remarquablement plus bas que celui de 60 mg rapporté par Snyderman, chez les enfants normaux ;
- Un enfant en croissance a des besoins différents et plus élevés. Donc, les besoins en phénylalanine sont d'autant plus grands que l'enfant est plus jeune.

Calculés par m² de surface corporelle par Paine, (194)) les besoins en phénylalanine sont considérablement réduits en présence d'un excès de Tyrosine (1957), ainsi :

170 mg/m²/jour avec 4-5 mg de tyrosine/kg/jour
pour 515 mg/m²/jour sans excès de tyrosine,
ces résultats ont fait considérer la tyrosine comme un acide aminé essentiel et primordial chez les phénylcétonuriques.

— Il ne fut pas facile d'établir un régime semblable. La phénylalanine, acide aminé essentiel à l'homme, est largement contenue dans toutes les sources de protéines animales ou végétales. Il n'y a pas de substance protéique ayant une teneur suffisamment basse en phénylalanine qui puisse être utilisée en régime. Pour réduire le taux de phénylalanine, on doit, soit réduire la prise totale de protéines, soit utiliser un mélange synthétique d'acides aminés contenant une quantité réduite de phénylalanine. La première hypothèse doit être exclue, car on ne peut réduire l'apport protéique chez des enfants en pleine croissance.

Dans leur Rapport de 1958, Berry et Sutherland (92) insistent longuement sur l'adaptation de chaque régime à chaque malade et sur l'importance qu'il y a à tenir compte du facteur individuel. Les protéines apportées sous forme d'acides aminés libres, réclament des quantités d'énergie plus grandes. Durant les expériences de ces auteurs des difficultés furent rencontrées, relevant de l'administration d'un régime standard en général. Des déficits en différents acides aminés entraînent des modifications biologiques et parfois cliniques variables suivant les malades. C'est ainsi qu'un régime sans phénylalanine, entraîne la normalisation du syndrome biologique tant sérique qu'urinaire, mais des nausées apparaissent qui cessent avec l'introduction de phénylalanine dans le régime sous forme de lait par exemple.

De même, ils constatent une amélioration du caractère, de la démarche, mais après ces progrès leurs malades présentèrent une phase d'agitation. Berry et Sutherland se rendirent compte que la Tyrosine avait été oubliée du régime administré.

De même, il est indispensable de donner des acides aminés soufrés, sinon on assiste à une augmentation de l'aminoacidurie, et à une élévation du taux sérique des lipides et du taux du cholestérol, d'où l'administration de L-méthionine et L-cystine. En ajoutant de la L-histidine au régime, on constate une excrétion accrue en leucine et valine.

De même, le Tryptophane ne doit pas être apporté en trop grandes quantités, sinon il est excrété ainsi que ses métabolites.

Enfin, il semble que la lysine rajoutée au régime, stimule l'activité cérébrale de ces enfants d'aspect apathique.

Pour pallier à ces difficultés, 2 régimes sont actuellement en vente dans le commerce aux États-Unis et peuvent être importés en France. Tous deux sont bas en teneur de phénylalanine. Ce sont :

- le Kétonyl, commercialisé par Merck Sharp et Dohme ;
- le Lofenalac, commercialisé par Mead Johnson Co (siège français Laboratoire Allard).

Ce dernier régime est facile à préparer. Il se présente sous forme d'une poudre que l'on prend avec une mesurette graduée.

Cette poudre contient :

15 % de protéines

18 % de graisses

57 % d'H et de C

4 % de substances minérales

+ des vitamines en quantités voisines de celles qui sont à l'état naturel présentes dans le lait de vache.

On donne cette poudre trois fois par jour, mélangée à de l'eau ou du jus de pomme, sous forme semi-solide.

Le Lofenalac est un régime protéique synthétique, préparé à partir d'hydrolysats de caséine qui ont été débarrassés de la plus grosse partie de leur phénylalanine, par adsorption sur une colonne de charbon activé. Ils ont été ensuite enrichis de sels minéraux, de vitamines et d'hydrates de carbone. Sa teneur en phénylalanine varie entre 0,06 et 0,10 %. Il ne contient pas de vitamine C. C'est un mélange d'acides aminés et de polypeptides, de graisse végétale, de maltose dextriné, de sels minéraux et de vitamines.

Liste des acides aminés :

phénylalanine	0,4 %
tryptophane	0,01
méthionine	2,0
leucine	8,2
isoleucine	3,8
thréonine	4,1
valine	6,3
lysine	9,0
dl-méthionine	0,2
l-tyrosine	0,4
dl-tryptophane	0,4

Liste des éléments minéraux :

calcium	0,65 %
phosphore	0,50
sodium	0,4
potassium	1,0
chlore	0,55
fer	0,01

Enfin, des vitamines A, B, de la Thiamine, riboflavine, nicotamide, hydrochlorure de pyridoxine, panthoténate, acide folique, biotine, chlorure de Choline.

30 % des calories de Lofenalac viennent des protéines

19 % des lipides

51 % des hydrates de carbone.

Ainsi, le régime comporte la suppression totale des protéines alimentaires, toutes riches en phénylalanine et leur remplacement par des acides aminés. L'enzyme manquant, l'hydroxylase de la phénylalanine, ne peut encore actuellement être fourni aux malades. C'est pourquoi la seule solution de traitement est le régime. Celui-ci, en réduisant l'apport alimentaire de la phénylalanine, diminue la sollicitation du système enzymatique. Cependant, acide aminé essentiel, indispensable pour assurer une croissance et un développement normaux, on ne peut supprimer complètement ce corps de l'alimentation. On estime sa quantité indispensable variant de 25 à 10 mg/kg/jour suivant qu'il s'agit d'un nourrisson ou d'un adolescent, quantité qui sera amenée sous forme de protéines naturelles. Ainsi par le régime, amène-t-on l'absorption de la phénylalanine à un minimum irréductible, destiné à maintenir son taux sérique en phénylalanine, à des taux voisins de la normale.

Cependant la question des taux optima de phénylalanine dans le sang a été longuement controversée. Quelques chercheurs pensent qu'une exclusion trop rigoureuse de la phénylalanine du régime (ramenant par exemple les taux plasmatiques de 10 à 30 mg) peuvent entraîner de l'irritabilité, de l'inattention et de l'agitation. D'autres pensent le contraire et affirment la nécessité de maintenir des taux bas pour prévenir la déficience mentale. (H. Bickel).

Citons, à ce sujet, les difficultés rencontrées par M. Berry (23) et Sutherland : dans la mesure où les taux plasmatiques en phénylalanine étaient de 10 à 80 mg 0/00 ou de 200 mg 0/00 chez leur malade, celui-ci devenait agité et irritable. D'autres malades, par contre, supportent facilement de telles extrêmes, sans manifestation clinique.

Il semble qu'il faille maintenir les taux plasmatiques en phénylalanine de 60-80 mg 0/00, et il faut insister à ce propos sur la nécessité d'une adaptation individuelle du régime, dont il faudra toujours tenir compte.

Quand à la façon d'établir le traitement, elle s'effectue en 3 temps :

1- Durant 3 semaines, la phénylalanine est tout à fait supprimée du régime pour permettre à ses taux sériques de revenir à la normale et à l'acide phénylpyruvique disparaître des urines, rendant compte, en partie de la normalisation du syndrome biologique. Ce taux est alors voisin de 30 mg 0/00 et le test de détection de l'acide Phénylpyruvique dans les urines est négatif.

2 - On donne alors à ces malades :

- des hydrolysats de protéines : 4,2 g/kg/jour
- des graisses sous forme d'huile végétale : 3 g/kg/jour
- des hydrates de carbone : 10 g/kg/jour

— Puis on introduit à nouveau la phénylalanine dans le régime, sous forme de protéines naturelles : 2 gr par jour, sous forme de lait de vache. A l'âge de 6 mois : 3 gr par jour. Plus tard, on dispose d'une table de correspondance des taux en phénylalanine des différents aliments qui permet de varier l'alimentation de l'enfant en l'adaptant à son goût, en continuant à assurer par le Lofenalac l'apport en protéines et en acides aminés indispensables : soit 3 à 8 gr de protéines par jour.

Ainsi, le taux de la phénylalanine sérique se maintient entre 30 et 80 mg/100.

3 - Le 3^e temps de l'établissement de ce régime consiste à savoir si tel quel, il convient à l'enfant et s'il lui permet un développement normal.

Car, il faut bien savoir qu'introduire un régime bas en phénylalanine dans l'alimentation d'un enfant n'est pas un geste anodin, pas plus d'ailleurs que chez un adulte. Des cas de mort par dénutrition, infection intercurrente, état épileptique, hématomatisme et hypoglycémie ont été signalés. Deux cas sont rapportés par Dodge, Mancall et coll. en 1959 (83) l'un mourut, l'autre fut sauvé. Pourtant ces enfants n'avaient aucune prédisposition à l'hypoglycémie. L'examen anatomopathologique du premier, la ponction biopsie du foie chez le second montrèrent des signes de dégénérescence graisseuse. Dans le cas de l'enfant qui survécut, on put apprécier le métabolisme des hydrates de carbone après l'épisode initial d'hypoglycémie. Le retentissement d'un régime pauvre en phénylalanine et la transformation graisseuse du foie ont fait penser à la possibilité d'un déficit dans le stockage du glycogène bien que la réponse au glucagon indique que la mobilisation du glucose était possible. Mais ce test fut fait durant la période de nutrition adéquate qui suivit l'accident et peut ne pas avoir reflété exactement les conditions qui existaient au moment où se produisit l'hypoglycémie. Ensuite, on pensa qu'une sensibilité à la leucine ou à l'isoleucine pouvait exister et provoquer de tels accidents chez ces malades qui reçoivent un régime contenant de la leucine en grande abondance. Cependant, l'administration de grandes quantités de leucine chez d'autres malades étant restée sans réponse, contredit cette dernière hypothèse. Peut-être s'agissait-il d'hypoglycémie par hypersensibilité à l'insuline : ceci fut vérifié par Berry et

Sutherland chez un seul enfant sur 8 admis, hypoglycémiques avec convulsions. En fait, cet accident relevait du seul manque en phénylalanine, prise en trop petites quantités.

Tout cela prouve l'extrême précaution avec laquelle il faut manier des régimes à teneur basse en phénylalanine.

De tels régimes ne sauraient être maintenus sans un contrôle sévère :

— Médical : portant sur le bon développement staturo-pondéral (radiographie du squelette, âge osseux, disparition ou amélioration des troubles cliniques, acquisitions psychomotrices et surveillance des tracés EEG).

— Biologique : concentration en phénylalanine du plasma présence d'acide phénylpyruvique dans les urines, concentrations en hémoglobine.

D'autres critères sont également nécessaires pour évaluer les statuts nutritionnels, telles que la balance azotée ou l'excrétion des acides aminés, l'examen des autres constantes biologiques, ionogramme.

Ainsi l'établissement d'un régime pauvre en phénylalanine entraîne des risques de dénutrition grave. Mais un contrôle médical du développement staturo-pondéral, des EEG répétés, un contrôle biochimique systématique permettent d'y pallier. Car le régime équilibré ainsi qu'il est commercialisé actuellement, corrigé par les différents apports exogènes préconisés pour une ration calorique satisfaisante destinée à assurer les besoins individuels de chaque malade, garde toute sa valeur. Et tous les auteurs sont d'accord pour admettre que les pertes de poids, les dénitritions, les accidents divers observés, semblent relever, pour la plupart, exclusivement du refus de ces malades à manger un régime peu agréable au goût et non du fait de (Paine 1957) (193).

Résultat de ce traitement :

1 — Sur le syndrome biologique : retour aux normes habituelles. En particulier :

— phénylalanine sérique : taux normaux

— augmentation du taux de l'acide 5-hydroxyindole acétique (métabolite de la sérotonine) à sa valeur normale, rendant compte de l'amélioration du métabolisme du tryptophane.

— disparition de l'acide phénylpyruvique des urines.

2 — Sur l'EEG : normalisation rapide des tracés : environ 5 à 10 jours après l'institution du régime.

3 — Sur les manifestations cliniques : l'amélioration est constante, mais il faut considérer 2 points de vue, l'oligophrénie d'une part, et d'autre part les autres manifestations associées de la phénylcétonurie.

Il faut également envisager les résultats obtenus par rapport à l'âge chronologique des enfants au moment de l'institution du régime, fonction du diagnostic précoce de la maladie.

— Entrepris dès la prime enfance, avant le moindre signe clinique de la maladie, le régime permet un développement normal à des enfants dont l'avenir est lourdement menacé par une oligophrénie.

De nombreux cas d'enfants, ainsi diagnostiqués dès les premiers mois de leur existence, par leur appartenance à une fratrie dont un de leurs aînés était déjà étiqueté (ce qui avait amené chez eux une surveillance étroite de leur syndrome biologique) sont cités dans la littérature pour avoir eu un développement psycho-moteur entièrement normal.

Knox, en 1960, a colligé toutes les publications faites jusqu'en 1959 et nous donnons ici ses résultats (148) :

(tableau ci-contre)

Age au début du traitement	Age au moment de la dernière observation		Q.I. observé en dernier examen
10 jours	12 mois	Horner et Streater 1959	100
2 semaines	5	Murphy 1958	100
3	5	Armstrong 1957	100
4	34	Woolf 1958	88
4	12	Gibbs et Woolf 1959	94
6	28	Horner et Streater 1959	100
8	20	Murphy 1958	90
8	42	Horner et Streater 1959	100
16	16	Woolf 1958	64
17	30	Brinblecombe 1959	100
19	11	Armstrong 1957	100
6 mois	18	Hsia 1958	85
7	31	Hsia 1958	60
7,5	42	Armstrong 1957	83
9	15	Brinblecombe, Stoneman 58	22
10	37	Armstrong 1957	22
12	18	Pullon 1959	19
+ 13	5,5 ans	Armstrong 1957	97
15	24 mois	Armstrong 1957	67
15	29	Woolf 1958	32
15	23	Grüttner 1958	20
16	38	Woolf 1958	68
16	22	Blainey et Gulliford 1956	59
18	32	Hsia 1958	28
18	24	Braude 1956	50
20	34	Horner 1957	75
20	31	Horner 1957	40
20	45	Woolf 1958	31
20	6,5 ans	Woolf 1958	34
22	40 mois	Armstrong 1957	45
24	30	Woolf 1956	20
26	6 ans	Blainey et Gulliford 1956	20
27	31 mois	Grüttner 1958	37
27	39	Brinblecombe, Stoneman 58	55
27	42	Armstrong 1957	23
30	48	Berry 1958	30
32	5,25 ans	Woolf 1958	20
32	6 ans	Woolf 1958	65
33	5,25 ans	Blainey et Gulliford 1956	18
34	49 mois	Blainey et Gulliford 1956	25
+ 35	5 ans	Woolf 1958	92
36	52 mois	Armstrong 1957	18
36	48	Hsia 1958	25

les malades marqués du signe + avaient déjà un QI élevé avant le traitement. Ces chiffres plaident en faveur d'un traitement

établi très précocement : les enfants traités dès la naissance se développent entièrement normalement sur le plan psychomoteur.

— Après 3 ans, on ne constate aucun changement notable, psychométrique de ces malades. Cependant F. Horner, dans une lettre personnelle du 21 août 1959, nous relate l'observation d'un enfant de 3-4 ans qui s'améliora rapidement sous l'effet du régime.

— Toutefois, il est communément observé des améliorations des troubles neurologiques, des troubles caractériels chez ces malades qui, bien que secondaires à l'oligophrénie, n'en sont pas moins importants et ces modifications sont observées pratiquement à tout âge, puisque un homme de 72 ans, maniaque et interné pour troubles caractériels, sous l'effet du traitement serait devenu plus sociable et aurait fini sa vie, employé à l'épluchage des pommes de terre dans l'Institution où il se trouvait :

Ces malades présentent souvent, des troubles cutanés, des troubles de la motricité, des mouvements anormaux de type choréo-athétosique, des crises convulsives, des troubles de la parole, en particulier des difficultés de prononciation, en plus de troubles caractériels à type d'instabilité, irritabilité, état émotif, état plus ou moins schizoïde, sur lesquels de nombreux auteurs dont Bickel, Sutherland, Horner, Léonard en particulier ont beaucoup insisté.

Après quelques semaines de traitement, les convulsions et l'eczéma disparaissent. La propreté, par le contrôle sphinctérien, s'acquière.

La démarche devient plus sûre, les mouvements anormaux disparaissent, la parole se fait plus facilement.

Du point de vue caractériel, et sur le plan du comportement, ces enfants deviennent plus calmes, plus coopérants, plus sociables, moins irritables, moins instables, plus communicatifs, plus faciles à vivre.

Ainsi, le traitement, jugé inutile après un certain âge, du point de vue développement psychique, peut encore agir sur les troubles caractériels et autres de ces malades (tels les défauts de prononciation, l'instabilité, les mouvements anormaux) qui les rendent pénibles pour leur entourage. Car, même dans les cas où l'amélioration n'est pas objective, un résultat vraiment tangible est obtenu dans tous les actes de la vie courante familiale, à tel point que, même en l'absence d'amélioration mentale appréciable aux tests psychométriques, les parents demandent toujours le maintien du régime. Cette réaction et cette satisfaction dont témoignent les parents devront toujours être prises en considération quand il s'agira d'instituer un régime bas en phénylalanine.

DUREE DU TRAITEMENT

Le recul n'est pas encore suffisant pour permettre de juger cette question de façon certaine. Toutefois, il ressort de différentes études que les troubles métaboliques associés aux concentrations élevées de phénylalanine dans le plasma, caractéristiques de la phénylcétonurie, interfèrent avec un développement cérébral normal, mais ne semblent pas léser un cerveau développé normalement. Donc, on peut penser qu'il faut permettre au cerveau ce développement normal grâce à un milieu biologique convenable et qu'ensuite la toxicité du syndrome biologique sur un cerveau normalement développé sera plus faible. Ainsi, passé un stade dangereux qui se situe au cours de la première année de l'existence, principalement au cours du deuxième semestre, on pourrait réintroduire un régime normal.

Bickel situe la durée jusqu'à l'âge de 8-9 ans. Il faut savoir que les améliorations cliniques obtenues par le traitement se maintiennent et continuent même, lorsque, pour une raison ou une autre, le traitement a dû être interrompu (par exemple un ou deux mois), par contre, très vite le syndrome biologique reprend ses caractères pathologiques (Berry et Sutherland 1958), (19) F. Horner nous relate, dans une lettre personnelle, que le cas 1 de ses publications de 1956 et 1957 était à l'école 2^e Degré, qu'il allait tout à fait bien après 2 ans 1/2 de traitement diététique et qu'il était à un régime normal, sans que de nouveaux signes d'arriération se soient manifestés.

Il faut, cependant, bien dire que ce problème est angoissant et que l'on peut se demander si l'on est en droit d'interrompre le traitement à de jeunes enfants, ayant un développement psychomoteur satisfaisant et supportant bien leur régime. Seront-ils capables, plus tard de supporter de petites quantités de phénylalanine dans leur régime, comme pour le galactose dans les cas de galactosémie ? On peut hésiter devant les risques pour cet enfant de développer une arriération, quand on sait que celle-ci peut survenir plus tard que dans la prime enfance. D'autre part, aucune indication de laboratoire ne permet de détecter les possibilités de l'organisme et ses tolérances. Par contre, Hsia 1958 (121) cite le cas d'une enfant qui maintint son QI originel de 93 à son niveau. Son taux de phénylalanine était de 150 mg 0/100 et cet auteur pose le problème de savoir si son QI n'aurait pas pu augmenter si cette enfant avait pu manger plus librement sans risque de toxicité pour son cerveau, ou au contraire si le contrôle chimique avait été plus sévère ?

Enfin, il faut savoir que la phénylcétonurie ne se manifeste pas toujours par un retard mental. Le diagnostic de phénylcétonurie peut être de découverte tardive, par examen systéma-

tique, car asymptomatique. Enfin, l'intelligence apparente de certains sujets non traités n'est pas exceptionnelle, mais elle peut ne pas se maintenir par la suite (Paine 1957) (193). Chez ces malades, le problème se pose de les mettre ou non au régime : cependant, déjà sortis de la prime enfance, et asymptomatiques, l'opinion est en faveur de l'abstention de traitement, pour la plupart des auteurs, dont Léonard, 1959 (159).

Ainsi passé le stade de la toute première enfance, le traitement ne peut plus rien pour restaurer une capacité mentale normale à ces enfants. Le régime a des limites : Ses succès thérapeutiques, reposent plus sur le maintien d'un bon développement mental en reconnaissant précocement le trouble métabolique, que dans la récupération d'un déficit psychique.

Plus tard on peut encore essayer d'enrayer l'aggravation, et espérer une certaine récupération grâce au maintien de leur statu quo mental.

Cependant, chez des malades déjà âgés, caractériels, présentant des troubles moteurs ou de la parole qui les gênent, le régime reprend toute sa valeur. Son action efficace, pratiquement constante sur ceux-ci, en rend l'institution alors utile en libérant, en quelque sorte, ces malades (cas de Sutherland 1960) (243).

Quand doit-on instituer le traitement ?

Nous avons vu que ce traitement par un régime bas en phénylalanine n'était pas anodin, et qu'une surveillance étroite écartait les risques de dénutrition qu'il risquait d'entraîner.

Attendre les premiers signes d'arriération est une mauvaise attitude, puisque le régime ne permettra jamais de récupérer la perte mentale et se bornera à permettre un développement psychique subnormal à partir du statu quo du QI au départ.

Cependant, tous les malades phénylcétonuriques ne sont pas forcément des débiles mentaux, d'où l'institution systématique du traitement n'est pas non plus rationnelle. Cependant, actuellement, en considérant la loi de fréquence pour le nourrisson phénylcétonurique, l'institution systématique du régime s'impose.

— Pour l'enfant ou l'adolescent de développement normal, mais phénylcétonurique, il faudra une surveillance étroite car l'on sait que, même jusqu'alors asymptomatique chez de tels sujets, la phénylcétonurie, à un stade quelconque de son évolution pour des motifs inconnus, peut entraîner les différents désordres cliniques déjà décrits.

Enfin, mise à part l'oligophrénie, tous les troubles surajoutés secondaires qui peuvent, dans une certaine mesure, empêcher l'épanouissement de l'enfant ou d'un adolescent relèvent de l'institution du régime.

En définitive, l'attitude actuelle doit se borner à attendre les manifestations cliniques chez les sujets ayant franchi le cap de la prime enfance, phénylcétonuriques et asymptomatiques et dont les caractères de la maladie se limitent aux troubles biologiques. Par contre, chez les nourrissons, le syndrome biologique orientera toute la thérapeutique. Il faut pour avoir le maximum de chances de développement qu'elle soit commencée avant la moindre manifestation clinique, d'où l'énorme intérêt d'un diagnostic précoce et de l'examen systématique des urines de tout nourrisson âgé de 5-6 semaines (négalif avant un mois : Armstrong 1957) (6-7). Enfin, l'importance des troubles secondaires pourra également motiver son institution.

A l'appui, citons les travaux et les conclusions tirées par E. Knox 1960, des observations qu'il étudia à travers les différents auteurs et les différents ouvrages publiés jusqu'en décembre 1959 (148).

— Parmi les malades phénylcétonuriques non traités, soit : 166, 60 avaient un $QI > 60$. Ce qui vérifie l'incidence de 2,5 % des phénylcétonuriques à avoir un $QI > 60$.

— 44 malades de plus de trois ans ont été traités sans changement notable du point de vue mental.

— 43 phénylcétonuriques furent traités avant l'âge de 3 ans. L'âge moyen d'institution du traitement était de 16,2 mois. Et la durée moyenne du traitement fut de 16,8 mois.

— Le groupe traité eût 18 fois plus et 2 fois plus de $QI > 60$ et d'EEG normaux que le groupe qui ne fut pas traité. Ces différences sont très significatives. Le groupe traité eût aussi très peu de crises convulsives. Parmi ceux qui furent traités avant l'âge de 16 mois - comparés à ceux qui le furent entre l'âge de 16 mois à 3 ans - il y eut 1 fois plus de $QI > 60$ et pratiquement aucun n'eût de crises convulsives. Ces différences sont également très significatives. Le groupe traité précocement est aussi celui qui eût le plus d'EEG normaux.

— Pour le groupe entier, le QI final fut en corrélation de façon négative avec l'âge d'institution du traitement et ceci d'une façon qui est également très significative ($r = -0,67$ $P < 01$). Enfin, appréciée sur une période d'étude de 3 ans, la perte minima de points de QI est environ de 5 points pour chaque période de 10 semaines où le traitement est différé.

— Le traitement pauvre en phénylalanine, commencé dès les premiers mois de l'existence, est alors efficace et préventif tant de la déficience mentale que des troubles neurologiques. Le régime est moins efficace quand il s'agit de remédier aux troubles qui se sont déjà développés.

Cependant Weill de Cleveland (communication orale) a observé un enfant mis au régime dès le 15^e jour et qui fut un encéphalopathe.

Trois autres cas semblables auraient été observés aux U.S.A. Cependant, selon Bickel, les enfants traités précocement et qui restent encéphalopathes le sont parce que le régime n'a pas été assez strict et que l'on n'a pas contrôlé le taux de Phénylalanine sérique qu'il faut s'efforcer de maintenir entre 15 et 30 mg 0 00 la seule disparition de l'acide phénylpyruvique des urines étant insuffisante.

RESUME :

— La Phénylcétonurie est la traduction biologique urinaire de l'incapacité génétique qu'ont certains sujets, homozygotes vis-à-vis du gène responsable, de métaboliser normalement, un acide aminé aromatique : la phénylalanine.

A la suite d'un déficit hépatique enzymatique, la phénylalanine ne pourra suivre sa voie métabolique normale qui l'amène, grâce à une parahydroxylation, à se convertir en Tyrosine. « Bloquée » ainsi dans son métabolisme, elle va s'accumuler dans le sang, créant un nouveau syndrome biologique, et entraînant également des perturbations dans les métabolismes de la Tyrosine et du Tryptophane. D'autre part, l'organisme réagira contre cette surcharge en phénylalanine ainsi créée, en utilisant une deuxième voie métabolique de ce corps qui, accessoire, chez les sujets normaux, devient prépondérante chez ces malades. Sa dégradation va se faire par processus de transamination, entraînant la formation d'acides cétoniques détectables dans l'urine.

— Cliniquement, la phénylcétonurie peut être tout à fait asymptomatique et n'être découverte qu'au cours d'examen systématique. Cela représente, dans l'état actuel de nos connaissances, sans doute, un très faible pourcentage.

Dans la majorité des cas, elle est associée à une oligophrénie. C'est d'ailleurs de cette association fréquente, qu'est venu le terme d'« oligophrénie phénylpyruvique », qui met davantage l'accent sur le risque couru par ces malades, mais qui, sur le plan de la terminologie pure, est moins exact que celui de « phénylcétonurie », qui s'attache au syndrome biologique, seul constant, de la maladie.

C'est la menace de cette oligophrénie qui doit être le souci constant de tout médecin en face d'un enfant qui présente de l'acide phénylpyruvique dans ses urines, ou qui présente quelque parenté avec un de ces malades étiquetés, ou qui présente lui-même quelques signes d'arriération, si légers qu'ils soient.

Cette oligophrénie s'installe progressivement, généralement au cours du deuxième semestre de l'existence, mais peut débuter plus tard, puisque des cas d'enfants ayant marché et parlé et qui ne le surent plus par la suite, sont cités dans la littérature. C'est dans la majorité des cas, une arriération profonde, et ces malades sont pour la plupart des idiots. Sur une récapitulation de tous les cas publiés jusqu'en Décembre 59, Knox estime à 2,5 %, ceux de ces malades à avoir un QI > 60 (1960).

De plus, ces malades présentent souvent des crises convulsives, des troubles moteurs de type extrapyramidal, des tracés EEG très perturbés, des mouvements anormaux, à type de mouvements choréo-athétosiques de leurs extrémités, des troubles de la parole, des troubles caractériels, enfin des lésions cutanées surtout à type d'eczéma. Paine, en 1957, établissant des relations entre la fréquence de l'observation de ces troubles par rapport aux QI, remarqua que les plus déshérités d'entre ces malades du point de vue mental, l'étaient aussi dans les autres manifestations cliniques de la maladie.

— Biologiquement, le dysmétabolisme se traduit par des altérations du métabolisme de la phénylalanine, puis de ceux de la Tyrosine et du Tryptophane.

— Le trouble biologique portant sur la phénylalanine se traduira dans le sang par des taux anormalement élevés en phénylalanine.

Dans les urines par la présence d'acide phénylpyruvique, phényllactique et phénylcétique. Egalement présence d'acide orthohydroxyphénylacétique et de phénylacétylglutamine. Elimination également accrue en Phénylalanine.

— Le trouble biologique portant sur la Tyrosine ne se traduira pas au niveau du sang où le taux de cette dernière est normal ou peu abaissé. La détection de certains de ses métabolites en quantités exagérées dans l'urine n'est pas spécifique de la maladie, mais traduit un « stress » de l'organisme, ainsi qu'en témoigne leur présence dans de nombreuses autres maladies (Robinson 1961). Ce sont les acides parahydroxyphénylpyruvique, parahydroxyphényllactique, parahydroxyphénylacétique.

— Le trouble biologique portant sur le tryptophane, est secondaire aux troubles biologiques créés par la surcharge en phénylalanine et par la formation des métabolites anormaux de cette dernière. Certaines des réactions qu'implique son mé-

tabolisme, se trouveraient ainsi inhibées. Cela se traduit dans le sang :

- diminution de la N-Méthyl-Nicotinamide (par blocage de la formation de la Cynurenine)
- augmentation du taux des indoles
- diminution du taux de la sérotonine.

Et dans les urines :

- présence en quantités exagérées d'acides indoles lactique et acétique
- diminution de l'acide 5-hydroxy-indole-acétique (métabolite de la Sérotonine).
- augmentation de l'indicanurie, dont le taux varie proportionnellement au taux de la phénylalanine plasmatique.

— Le diagnostic est uniquement biologique. Il repose sur la mise en évidence de taux sériques élevés en phénylalanine, de l'acide phénylpyruvique dans les urines.

Citons le test classique de Fölling-Gerhart au perchlorure de fer sur urines acidifiées.

L'usage du Phénistix, comme moyen de détection dans la pratique courante, au cours de l'enquête systématique que nous avons pratiquée auprès de 2.400 arriérés mentaux dans des institutions, nous a donné toute satisfaction quant à sa facilité de réalisation, (puisqu'il suffit de mettre au contact de l'urine l'extrémité sensible du batonnet), quant à sa rapidité d'exécution et sa fidélité.

Une seule cause d'erreur, qu'il nous semble falloir signaler, a été liée à la coloration du test chez certains malades recevant du Nozinan (Lévomepromazine). Il a été toutefois, possible de lever le doute en utilisant le protocole suivant : (Cl. Quincy et R. Later). L'urine acidifiée par l'acide chlorhydrique, est extraite en deux fois par un volume d'éther, les fractions étherées sont ensuite évaporées. Le résidu est repris par une petite quantité d'alcool. Sur une fraction, on fait une réaction au perchlorure de fer qui doit être négative, s'il s'agissait de métabolites du Nozinan. Une autre fraction, en cas de réaction positive, est soumise à la chromatographie (solvant : butanol-acide acétique-eau : 8-2-2) qui permet l'identification certaine de l'acide phénylpyruvique. Donc, erreur par excès, celle-ci n'est pas dangereuse.

On peut également s'adresser pour caractériser ultérieurement ce syndrome, à l'identification de la phénylalanine dans

le plasma par chromatographie, avec appréciation de sa tache, qui permet un dosage quantitatif ou mieux la doser par méthode enzymatique.

— Les données d'exploration hépatique ont apporté des résultats controversés. Sur le plan de l'exploration thyroïdienne, les troubles semblent plutôt relever d'un hyperfonctionnement.

— Les données anatomo-pathologiques ont montré des signes de dégénérescence myélinique. Un certain degré de dégénérescence hépatique.

— La pathogénie des signes cliniques de la maladie s'est éclairée à la lumière des résultats thérapeutiques obtenus.

Le trouble initial, essentiel, est le blocage de la phénylalanine. Celle-ci s'accumule, entraînant la formation d'un syndrome biologique nouveau, toxique non pour un cerveau normalement développé, mais pour un cerveau en plein développement.

Cette conception pathogénique permet de comprendre l'installation plus ou moins rapide de l'oligophrénie en fonction de la rapidité de constitution du syndrome biologique. Elle a son incidence en thérapeutique : dès lors, en modifiant le syndrome biologique, en restituant la phénylalanine à son taux normal, avant que les lésions cérébrales aient eu le temps de se constituer, on peut espérer voir les enfants phénylcétonuriques, sous traitement, se développer normalement si on leur aménage ainsi un milieu biologique adéquat.

Enfin, toxique par son interférence avec un cerveau en plein développement, mais sans toxicité - tout au moins en ce qui concerne l'oligophrénie qui reste la note dominante de la maladie - sur un cerveau normalement développé, on peut espérer voir ces enfants demeurer entièrement normaux, même en l'absence de régime qui normalise leur milieu biologique, dans la mesure où on leur a permis d'atteindre un certain degré de maturation corticale.

— L'étude génétique nous a montré que la maladie se transmettait selon les lois de Mendel, selon le mode récessif autosomique, d'où l'importance de la consanguinité sur la fréquence de la maladie au sein des familles.

L'intérêt des porteurs de gène a connu un renouveau avec Hsia, qui dès 1956, donne un moyen de les détecter par surcharge en phénylalanine expérimentale et appréciation de son taux les heures qui suivent l'absorption de la dose test.

En 1959, Jervis met au point une méthode plus précise encore de détection basée sur l'appréciation du pouvoir enzymatique chez ces sujets en mesurant la conversion en Tyrosine d'une surcharge réalisée expérimentalement en phénylalanine.

Ces deux méthodes montrent les hétérozygotes, porteurs d'un seul gène morbide, à mi-chemin entre les sujets normaux et les homozygotes phénylcétonuriques.

— Jusqu'en 1954, tous les essais de traitement échouèrent, et c'est à H. Bickel que l'on doit d'avoir introduit dans la pratique, le seul traitement rationnel, dont tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître le bien fondé. Il s'agit d'un traitement diététique, en l'espèce un régime sans phénylalanine, destiné à couvrir les besoins protéiques. La Phénylalanine est apportée sous forme de protéines naturelles, et réduite à un minimum indispensable pour couvrir les besoins de l'organisme (25 à 15 mg/kg/jour).

Le régime est standardisé et commercialisé dans le commerce sous différentes formes. De notre expérience, seul le Lofenalac (Laboratoire Allard), a été bien supporté. Le but et à la fois les limites de ce traitement sont de normaliser le syndrome biologique et par là d'empêcher sa toxicité sur un cerveau en plein développement.

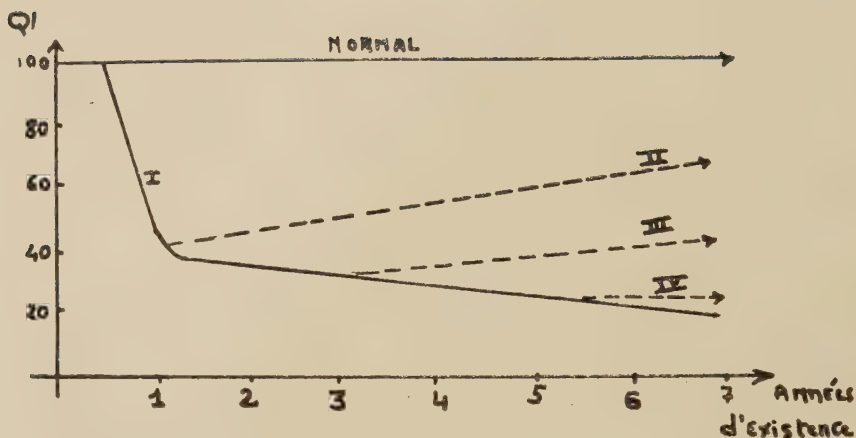
- Son efficacité est fonction de la précocité de son institution.

- Le diagnostic étant fait sur la seule preuve biochimique de la maladie et sanctionné par l'institution immédiate du régime, le développement psychomoteur se fera entièrement normalement.

- Plus tard, le diagnostic étant appelé par la clinique, le régime enrayera l'évolution vers l'aggravation, permettant un développement mental au statu quo de la fonction cérébrale au moment de son institution.

- Après 3-4 ans, il devient pratiquement inutile sur le seul plan de l'oligophrénie.

- A tout âge cependant, il peut se justifier par son influence sur les autres manifestations cliniques de la maladie, en particulier sur les crises d'épilepsie, les mouvements anormaux et surtout les gros troubles caractériels et du comportement que manifestent souvent ces malades, qu'il améliore toujours.



D'après M. Bickel 1961

Schéma rendant compte de la récupération de la fonction cérébrale que l'on peut escompter en fonction des différents âges d'institution du traitement.

- I — Sans traitement.
- II — au cours de la 1ère année.
- III — avant la 5ème année.
- IV — au-delà de la 5ème année.

Il faut se rappeler qu'introduire dans l'alimentation un régime sans phénylalanine n'est pas un geste anodin. Et que la surveillance tant médicale, que des différentes constantes biologiques doit être très étroite.

— Une parenthèse doit être faite à propos de ce régime : le traitement revient à 5.000 NF par an et par enfant et il doit être maintenu jusqu'à l'âge de 8 ans. Cependant, encore que sur le seul plan humain, il se justifie, sur le plan socio-économique, il n'est plus onéreux quand on considère qu'en permettant à des individus de devenir entièrement normaux, la société se trouve libérée de leur charge pouvant même être servie par eux.

Les résultats obtenus chez les trois enfants traités par le Lofenalac, seul traitement qui ait été supporté convenablement par ces enfants, sont en accord avec les résultats que l'on était en droit d'attendre en regard de leurs âges au moment de l'institution du régime (Dr. François).

Le premier diagnostiqué à l'âge de 3 ans, était un idiot, présentant des troubles moteurs auxquels se surajoutaient de gros troubles du comportement. Après 20 mois de traitement et suivant les résultats attendus en raison de l'âge tardif d'institution de son régime, il est devenu plus calme, plus affectif, comprend les ordres simples, a acquis un contrôle sphinctérien normal. Bien qu'il soit toujours instable, ses parents sont très satisfaits des résultats obtenus et demandent la poursuite du traitement.

La deuxième, est la sœur du cas précédent. Son développement était absolument normal jusqu'à l'âge de 17 mois. A cette époque, la présence d'acide phénylpyruvique dans ses urines fut mise en évidence. Espérant qu'elle continuerait à être asymptomatique, on la laissa sans traitement, mais sous surveillance étroite, 10 mois plus tard, ses parents la ramenaient à la consultation. Le Docteur Beaupère lui trouvait une récession à 1 an. Le Docteur François la mettait au régime. En 8 mois, elle a pris six mois d'âge mental. Donc récession tardive, et acquisitions au statu quo de ses acquisitions au moment de l'institution du régime.

Le troisième malade présenté est un enfant, qui fut diagnostiqué à l'âge de 16 mois, dont le phénotype ne correspondait pas à celui classiquement décrit, typique de la phénylcétonurie, et qui se présentait comme un encéphalopathe, obèse, épileptique. Après 8 jours de traitement, les crises convulsives, qui se produisaient à l'époque où il fut vu pour la première fois, au rythme de plusieurs par jours, avaient disparu. Le tracé EEG s'était normalisé. En 8 mois, à l'âge de 2 ans 1/2, son développement moteur s'est bien amélioré, puisqu'il marche seul et de 6 mois à son entrée, son âge mental se situe à 15 mois. $QI = 50$. Il faut remarquer également que c'est l'enfant qui reçoit le régime le plus strict, les parents en ayant parfaitement compris l'importance.

Ces résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par les autres auteurs : amélioration constante des troubles moteurs, des troubles caractériels, des crises convulsives, des EEG, cependant le développement mental, ne récupère pas sous l'action du régime puisqu'il est la traduction de lésions cérébrales irréversibles probables. Mais le régime enrayer l'évolution fatale vers l'aggravation, et le développement se continue dans le sens d'améliorations à partir de son coefficient de départ, au moment de l'institution du régime.

Nous résumons d'autre part, les résultats d'une enquête systématique pratiquée sur 2.400 oligophrènes répartis dans les départements du Rhône, de l'Ain, de l'Ardèche, de l'Isère, de la Loire et de la Lozère dont $850 = QI > 50$ et $1550 = QI < 50$.

Nous avons trouvé 8 résultats positifs (dont un inconstant chez une fillette ayant par ailleurs un $QI = 91$).

Les tests pratiqués par ailleurs sur 500 enfants normaux - cas sociaux pour la plupart, ont tous été négatifs.

Cela nous donne un ordre de fréquence de la maladie en France : de 1/300 arriérés en institution, chiffre voisin de ceux trouvés en Amérique et en Belgique.

A ces 8 cas, on a pu rattacher, par examen des branches colatérales. 2 cas. L'un est vérifié et est actuellement au régime. L'autre selon toute vraisemblance, arriéré comme son frère, devait présenter la même tare métabolique, ce qui a été déjà vérifié.

La plupart de ces cas, sont trop âgés pour être traités, dans le but d'une récupération mentale. Cependant, pour certains d'entre eux, dont le cas B. B., qui est surtout gêné par des troubles caractériels à type d'instabilité, par des mouvements anormaux choréo-athétosiques des extrémités, de même que par des troubles d'élocution et de prononciation, il semble que la mise de cet enfant au régime, pourrait se justifier, après avoir soigneusement averti ses parents des résultats que l'on était en droit d'attendre d'un tel traitement.

Ainsi, la possibilité de prévenir l'oligophrénie par un dépistage précoce de la phénylcétonurie (avant 5 mois), sanctionné par l'institution immédiate d'un régime dont l'efficacité est à ce stade unanimement reconnue, la possibilité de détecter les hétérozygotes, porteurs du gène et susceptibles de le transmettre à leur descendance par union à un autre hétérozygote, rendent compte de l'importance qu'a cette question par ses incidences dans la prophylaxie du domaine très vaste de l'arriération mentale.

OBSERVATIONS

CAS 1 — G... V... né le 6-3-1956 :

Vu pour la première fois à l'âge de 2 ans 1/2, l'enfant se présentait comme un encéphalopathe eczémateux.

AH : sérologie négative des 2 côtés. Un grand père aurait eu de l'eczéma.

Du côté paternel : un frère du père aurait 3 enfants dont le dernier serait retardé (ne marche pas à 3 ans).

D'autre part, une tante paternelle aurait eu 9 enfants dont l'ainé âgé de 26 ans est idiot et 4 autres enfants sont plus ou moins retardés.

— Grossesse et accouchement normaux. PN = 3600 gr — Cris immédiats. Ictère néonatal au 2^e jour qui dura 10 jours. — Il fut nourri au sein pendant 2 mois. 1^{ers} légumes : 5 mois ; 1^{ères} viandes : 12 mois.

Développement psychomoteur : débute normalement mais régresse rapidement. Il sourit à 2 mois, tient sa tête à 8 mois, s'assied à 12 mois, se tient debout à 26 mois, commence à marcher à 27 mois ; à sa première dent à 9 mois il n'a ni parole, ni gazouillis. Il présente de l'eczéma de 2 à 11 mois et une nouvelle crise à 20 mois. Il n'eût jamais de convulsion.

A l'examen l'enfant présentait une paraplégie spasmodique d'origine centrale, avec contractures par accès paroxystiques, ressemblant plutôt aux spasmes extra-pyramidaux, des secousses myocloniques à la recherche des réflexes qui étaient vifs. Il ne présentait pas de signe cérébelleux kinétique, mais un gros trouble de l'équilibre : cet enfant ne marchait qu'avec un aide, en élargissant considérablement son polygone de sustentation.

Il présentait de gros troubles psychiques. Son âge mental ne dépassait pas 6 mois.

Différents examens furent pratiqués qui furent strictement normaux, dont un tracé EEG. La recherche d'acide phénylpyruvique dans l'urine demandée par le Docteur François à cette époque ne fut malheureusement pas pratiquée.

Il fut revu le 12-5-59 par le Docteur François à son cabinet, qui mit en évidence la présence d'acide phénylpyruvique dans ses urines par le phénistix et adressa l'enfant dans le service du Professeur Bernheim où il fut hospitalisé pour bilan.

L'eczéma s'est amélioré mais persiste encore au niveau de la face et au niveau de la face interne du genou gauche.

Du point de vue moteur, il marche en élargissant considérablement son polygone de sustentation : pas d'hypertonie, le babinski signalé au 1^{er} examen n'est pas retrouvé. Par moments, des mouvements athétosiques peuvent être notés.

L'enfant est très irritable, agité, pousse des hurlements, des cris, se tape la tête, psychiquement instable ; le niveau moteur se situe entre 12 et 15 mois.

C'est un enfant blond aux yeux marrons. A l'interrogatoire de la mère on apprend qu'elle avait été frappé de l'odeur corporelle de « souris » de son fils. Elle parle du balancement qu'il imprime volontiers à son corps durant des heures.

Examens :

Ac. phen. pyr. = 2,10 gr. % — Phénylalanine/Sang = 0,276 gr %.

Acide Phényl Pyruvique = 2,10 gr 0/00 — Phénylalanine/sang = 6,276 gr 0/00 Ac. 5-Hydroxy indole acétique = métabolite normal de la sérotonine- = 2,5 δ par 24 heures (157,5 δ chez un témoin normal du même âge).

L'exploration de la fonction thyroïdienne à l'iode radioactif est en faveur d'une hypertyroïdie par hyperactivité thyroïdienne.

— Fixation globale par la région thyroïdienne de 56 % de la dose à la 24^e heure, alors que normalement elle aurait dû être de 20 à 45 % de la dose.

— La radioactivité par litre de sérum montrait à la 24^e heure une valeur de la fraction protéique à 87 % alors qu'elle est normalement inférieure à 50 %.

Le traitement diététique est entrepris à cette époque où l'on donne du Kétonil (Merk). P = 15 kg.

L'enfant âgé alors de 3 ans reçoit 100 gr par jour de Kétonyl soit ainsi 250 calories et 70 gr de protéines. Son régime est complété par du miel, du sucre, des bananes, huile d'olive, carottes, pommes de terre, raves, poireaux et tomates, d'où un régime apportant à l'enfant : 1300 calories par 75 gr de protéines, 26 gr lipides, 198 gr M de C, 219 mg de phénylalanine (besoin de 25 mg par kg de poids).

On constate que 4 jours après l'institution du régime, le dosage de l'acide 5-hydroxylindolacétique montre une élévation de son taux à la normale : 133 γ / 24 h.

L'enfant trois mois plus tard acceptait volontiers son régime, et on assistait à une transformation certaine de son état psychique. Il commençait à s'intéresser à son entourage, et à jouer. Ses progrès n'étaient cependant pas mesurables. Il était également moins agité. Par ailleurs le syndrome biologique s'était normalisé pour l'acide Phényl Pyruvique mais il y avait encore une grosse tache de phénylalanine à la chromatographie.

5 mois après le début du traitement au Kétonyl, l'enfant qui s'était la phénylalanine est totalement supprimée du régime. 15 jours plus tard amélioré s'aggrave subitement. Il est à nouveau agité et a perdu 2 kg. On augmente sa ration calorique et sur les conseils du Docteur François son taux était descendu à 6 mg.

Sur les conseils du Docteur Guest, l'enfant est changé de régime et mis au Lofenalac, le Ketonyl étant mal supporté.

Revu 4 mois après son passage au Lofenalac, son état s'est beaucoup amélioré, il marche seul, dit « papa, maman » joue dans un but déterminé. On le met à un régime de 1800 calories, en lui fournissant 327 mg de phénylalanine. Acide Phényl Pyruvique = 500 mg 0/00 Phénylalanine sérique = 27 mg 0/00.

Suivi depuis régulièrement à la consultation, après 20 mois de traitement, on constate que, du point de vue staturo-pondéral, l'enfant s'est développé normalement, a grandi, a pris du poids. Il supporte bien son régime, est plus calme, a acquis un meilleur équilibre et un bon contrôle sphinctérien. Du point de vue psychométrique, aucun progrès testable et le niveau ne dépasse pas 6 à 8 mois. L'enfant avait 3 ans quand le

régime fut entrepris et il fallait s'attendre à ce résultat. Quoiqu'il en soit les parents sont très satisfaits des résultats obtenus mêmes s'ils ne peuvent être appréciés objectivement.

CAS 2 — E... V... Sœur du cas précédent :

Née le 19-3-1958 :

Elle fut vue pour la première fois dans le service du Professeur Bernheim, adressée pour un état prétoxique s'accompagnant d'obnubilation et d'agitation.

La grossesse et l'accouchement avaient été normaux. PN = 3590 gr.

Cris immédiats. Ictère néonatal au 2^e jour durant 10 jours. Elle est blonde, yeux marrons. Sa peau est sèche, elle présente de l'eczéma sur les joues.

Elle fut nourrie au sein : 4 mois, reçut ses 1ers légumes à 6 mois, ses 1ères viandes à 10 mois.

Développement psycho-moteur :

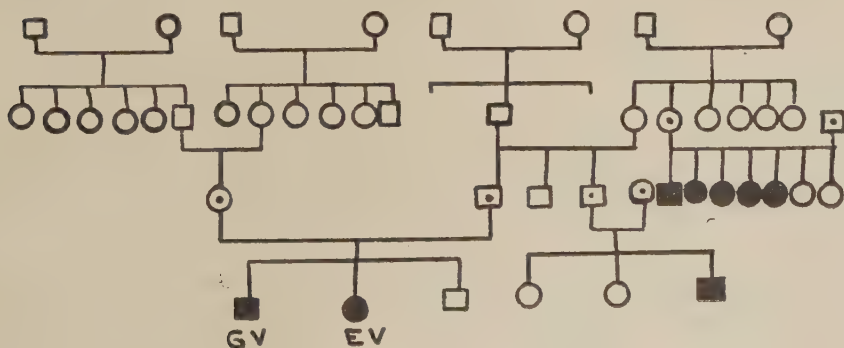
Sourit à 1 mois, tient sa tête à 4 mois, s'assied à 8 mois, marche à 17 mois, 1ère dent : 11 mois.

Recherche de l'acide Phénylpyruvique très + + +

QI normal pour son âge, on la surveilla de près.

10 mois plus tard, alors qu'auparavant elle avait 17 mois d'âge mental, le Docteur Beaupère ne lui trouve plus qu'un QI à 42, c'est-à-dire ayant rétrogradé à 1 an environ. Elle est mise au régime. (Docteur François).

Revue en Février 61, c'est-à-dire après 8 mois de traitement au Lofenalac, le Docteur Beaupère la trouve calme et coopérante, correctement testable : $QI \leq 50$. On peut donc admettre des progrès chez cette enfant traitée depuis 8 mois, selon une progression à son rythme et en tous cas constater que la régression psychique amorcée ne s'est pas maintenue. D'autre part le régime a permis un développement staturo-pondéral normal. Phénylalanine sérique = 80 mg 0/00.



CAS 3 — J... G... né le 19-10-1958 :

Vu pour la première fois à l'âge de 16 mois où il se présentait comme un encéphalopathe, obèse. Il présentait des crises convulsives, nombreuses, et brèves, depuis sa naissance.

AH parents cousins germains.

La grossesse et l'accouchement avaient été normaux. PN = 3800 gr.

Cris immédiats.

Développement psychomoteur : s'assied seul à 12 mois, à 16 mois, il ne se tient pas debout.

Il ne se présente pas d'affection particulière, sinon des hernies ombilicale et inguinale dont il fut opéré.

Depuis sa naissance, il présente committalité avec pertes de connaissance brutale et quelques contractions des membres. Il a une grosse tête et son obésité s'est constituée progressivement. Il a un gros appétit.

En février 60, ne se tient ni assis, ni debout. Pas d'hypertonie.

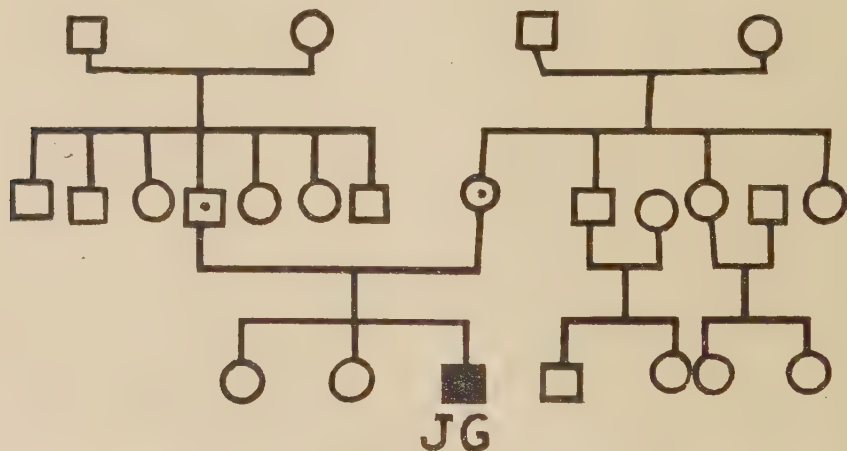
La recherche d'acide phénylpyruvique demandée par le Docteur Bertrand revient positive, ce qui surprend chez cet enfant brun aux yeux marrons. Cependant on note chez lui une peau sèche eczémateuse.

Les autres examens furent normaux mis à part :

— recherche d'acide Phénylpyruvique +++ = 1,25 gr 0/00

— phénylalanine sérique = 110 mg 0/00

— EEG : qui montra de considérables anomalies ; en effet de façon fréquente apparaissaient de longues décharges de pointe ondes lentes de 1,5 à 2 par seconde très amples dépassant 800 microvolts très irrégulières alternant avec une activité lente de 3 à 4 c/s irrégulière. Une seule décharge clinique est observée : elle ne s'accompagne d'ailleurs que de peu de changement dans le tracé. La SLI a été sans effet. Ce tracé montre de considérables anomalies diffuses.



A cette époque il était au niveau psychomoteur de l'idiotie et ses acquisitions motrices ne dépassaient pas 6 mois.

Le Docteur François le met alors à un régime spécial ne comportant que 320 mg de phénylalanine et 1700 calories, dont les 2/3 seront fournis par le Lofenalac, le reste l'étant par de l'huile d'olive, du miel, du sucre, des pommes de terre, des oranges, carottes, tomates. 21-IV-60.

Résultats : Un mois après le début du régime, normalisation totale du tracé EEG. 11-V-60.

Recherche d'acide Phényl Pyruvique strictement normale plus de crise convulsive.

Pour des raisons économiques, abandon du traitement pendant 2 mois du 28-VI-60 au mois d'août 60. Sa progression amorcée continue cependant.

Après ses deux mois le régime fut repris. De nouveaux progrès sont obtenus : l'enfant se tient debout, dit « maman » fait ses pas.

Ce régime lui apporte 1000 calories ce qui lui suffit puisqu'il a pris 300 gr en 3 mois.

Revu en décembre 1960, le régime est toujours très bien supporté. Il marche tout seul, a 16 dents. Pas de progrès au point de vue parole mais on peut cependant affirmer que sur le plan psychomoteur, il a fait de gros progrès en 8 mois. Son niveau approche de 12 mois.

Son EEG est toujours normal, à l'état de veille et de sommeil. Il n'a plus eu de crises convulsives depuis le début du traitement.

Le 25-IV-61 ses progrès se poursuivent et il se présente comme un enfant très coopérant. Age mental estimé à 15 mois. Phénylalanine sérique $< 15 \text{ mg } 0/00$.

Conclusions : Les observations de 3 enfants phénylcétonuriques actuellement en traitement sont rapportées ici.

CAS 1 : Enfant de 5 ans, diagnostiqué à l'âge de 3 ans et traité depuis par des régimes pauvres en phylalanine, d'abord par le Kétonyl, qui fut mal supporté et motiva le passage au Lofenalac.

L'enfant supporte bien son régime, se développe du point de vue staturo-pondéral normalement. Il est devenu calme, joue, a acquis un contrôle sphinctérien normal, obéit aux ordres simples, ne parle pas. Sa démarche s'est améliorée, il est devenu affectueux d'irritable qu'il était auparavant. Son niveau mental est de 10 mois environ. Ses parents se montrent cependant très satisfaits du changement de comportement de leur fils.

CAS 2 : Sœur cadette du cas précédent :

Diagnostiquée à l'âge de 17 mois lors d'un épisode toxique. Son QI était alors entièrement normal. A l'âge de 27 mois, en 10 mois elle présente une récession rapide : son QI n'était plus que de 4-2. L'enfant était très agitée.

Depuis 8 mois elle est au régime. Elle est redevenue calme, coopérante. Arrêt de la récession, QI = 50. Donc elle progresse en 8 mois à son rythme et l'on garde l'espoir de la voir atteindre un développement subnormal.

CAS 3 : Garçon de 16 mois, encéphalopathe, obèse, présentant de nombreuses crises convulsives par jour ; mis au régime. Après 8 jours disparition des crises convulsives, normalisation du tracé EEG.

Après 8 mois de traitement, pour un âge chronologique de 2 ans 1/2, il a un niveau mental de 15 mois : QI = 50. Il marche seul, et ses progrès se confirment chaque jour aux yeux de ses parents.

ENQUETE SYSTEMATIQUE SUR 2400 OLIGOPHRENES EN INSTITUTION

Nous avons réalisé cette enquête dans les départements du Rhône, de l'Ain, de l'Ardèche, de l'Isère, de la Loire et de la Lozère.

La plupart des malades que nous avons examinés avaient moins de 16 ans.

Nous avons réalisé le dépistage systématique des urines en nous servant du PHENISTIX. Ce test nous est apparu d'application très facile, requérant pour se faire le minimum d'urine. Du linge souillé, dans certains cas de débilité profonde, nous a suffi pour cette recherche de l'acide phénylpyruvique. Ce test nous est également apparu très sensible ; La plus grosse cause d'erreur que nous ayons rencontrée est liée aux métabolites du Nozinan. Nous l'avons éliminée comme nous l'avons exposé au chapitre du Diagnostic de la maladie et en pratiquant des taux seriques en phénylalanine chez ces enfants.

Nous avons examiné ainsi :

- 1550 enfants ayant un $QI < 50$
- 850 enfants ayant un $QI > 50$

Nous avons également examiné 500 enfants environ, normaux, cas sociaux pour la plupart : tous les tests ont été négatifs.

Nous avons ainsi retenu 8 résultats positifs, dont un de façon inconstante, chez une enfant par ailleurs peu retardée : $QI = 91$.

L'examen des frères et sœurs de ces enfants a ramené 2 cas, l'un et l'autre vérifiés.

Nombre d'oligophrènes examinés dans chacun de ces départements, en fonctions des QI et des résultats trouvés :

Départements	$QI < 50$	$QI > 50$	Total	Résultats
AIN	70		70	1 < 50
ARDECHE	260	180	440	
ISERE	200	180	380	1 < 50
LOIRE		250	250	0
				2 $< 50 < 1$
LOZERE	280	40	320	1 < 50
RHONE	580	360	940	2 > 50
				1 > 50

8 + 2 par examen des fratries, donc fréquence de 1/300 environ.

DEPARTEMENTS - VILLES	I. M. P.	MALADES TESTÉS			MALADES RETENUS		Br. Collatérales
		Nombre	G. I.	Age	Phénistis	Résultats	
<u>RHONE</u> - LYON	N.D. Compassion	70	50-75	10-20	4	2 (Nozinan) + 24	
	St-V. de Paul	55	50-80	14-17	2	2 (Nozinan)	
	C.E. Seguin	30	<50	4-12	0	0	
	St-J. de Dieu	35-50	<30	4-15>15	0	0	
	C.éd. enf. déf.	55	<30-50	4-14	0	0	
	Incur. Ainay	25	<70	7-30	0	0	
	C.I. Bourjade	34	<50	4-12	0	0	
VINATIER	Bourneville	90	30-50	4-15	14	14 (Nozinan)	
	Itard	85	<30	4-15	9	9 (Nozinan)	
	Foyer des Pupilles	20	<30	<3 ans	0	0	
SAINTÉ-FOY	Chez Nous	45	50-70	6-14	0	0	
FONTAINE-St-MARTIN	Prado du Cantin	75	50-75	14-21	0	0	
MORNANT	Saint-Charles	95	<30-50	4-14	1	1 (Nozinan)	
St-LAURENT-D'AGNY	Les Liserons	22	50-75	6-14	0	0	
THIZY	Les Grillons	32	30-50	4-7	0	0	
CHARENTAY		1	<30	4	1	1+	+ 1
CONDRIEU	Clos du Renard	36	<30-50	6-12	4	3 (Nozinan) + 1	
<u>AIN</u> - BOURG	H. St-Georges	70	30-50	<40	2	2 (largectil)	
RILLIEUX		1	<30	2	1	1+	
<u>ISERE</u> - St-EGREVE	P. de Vence	80	<55	6-14	2	2 (Nozinan)	
St-MARTIN LE VINOUX	Asile St Agnès	114	<50	6-65	1	1+	
TULLINS	IMP	180	60-80	4-14	0	0	
COTE St-ANDRÉ	Centre de Perfectionne ^b	28	50-70	6-14	0	0	
<u>LOIRE</u> - St-ALBAN LES EAUX	IMP	102	50-70	<14	0	0	
RENAISON	Château de Taron	98	50-70	14-18	0	0	
ROANNE	Le Phénix	48	50-70	4-14	0	0	
CHAZELLES	La Clarté	20	<30-50	4-14	0	0	
<u>ARDECHE</u> - CHASSIERS p. L'argentière	Béthanie	435	30-75	3-16	11	11 (Nozinan)	
<u>LOZERE</u> - MARJEVOLS	Clos du Nia	210	30-55	6-14	1	1+	
	Palherets	0	40-65	14-18	1	1+	+ 1
St-GERMAIN-DU-TEIL		70	<30		0	0	
		2349					

Ainsi Isère = 1
Lozère = 2 + 1
Ain = 1
Rhône = 4 + 1

LOZERE :

E... R... né le 9-9-1944.

AH : syphilis héréditaire maternelle. Sérologie positive.

AC : une sœur débile (QI = 60) née en 1945 (Tet Ac. Phenyl Pyruvique positif également).

Grossesse et accouchement normaux. PN : 3875 gr.

Nourri au sein 6 mois.

Développement psychomoteur : 1ère dent : 6 mois ; 1ers pas : 14 mois ; 1ers mots : 2 ans ; encore quelques énurésies.

QI = 60, atelier protégé. Lecture et français du cours moyen de première année. Calcul : cours élémentaire de 2ème année.

Troubles caractériels : impulsif, très instable, anxieux, agité, schizophrène.

Comportement : serait affectueux, serviable.

Troubles de la parole, retard de maturation.

Du point de vue neurologique : hyperéfectivité tendineuse, motricité déficiente.

Cheveux châtains, yeux marrons.

S... M... née le 1-8-1953

AH. : R. A. S.

AC. : une sœur de 15 ans en BS.

Grossesse et accouchement normaux. PN = 3650. gr

Nourrie au sein 2 mois.

Développement psychomoteur : 1ère dent 8 mois, 1ers pas : + de 3 ans, 1ers mots : 4 ans, propreté la nuit : 5 ans, parole : monosyllabes.

Aurait semblé montrer à 4 ans un épanouissement brutal, puis de nouveau arrêt.

Eczéma du cuir chevelu et du visage à 2 mois. Quelques crises convulsives, disparues depuis 1 an. Jamais de comportement normal.

QI = instable. Age mental sans doute inférieur à 2 ans.

EEG en juin 1955 : tracé d'épilepsie généralisée. Encéphalographie gazeuse mars 1955 = pas d'image pathologique.

P = 25,100 T = 115,5

Cheveux très blonds, jaunes, yeux pâles, dépigmentés plutôt vert-jaune.

RHONE :

Cl. P... B... né le 1-7-1948

AH. : R. A. S.

A.C. : une sœur plus âgée normale.

AP. : évolution psychomotrice normale jusqu'à l'âge de 9 mois. Pas de manifestation épileptique clinique, typique.

Troubles caractériels : excitabilité, colères, fous-rires, schizoïde.

Troubles moteurs : tremblements des mains, gestes mal coordonnés spasmodiques, démarche raide. Trémulations des extrémités, Syncinésies nombreuses.

Trouble de la parole surtout de l'articulation. Petites phrases.

EEG : 28-6-1956 : asymétrie importante du rythme de fond qui est en faveur d'une atteinte vraisemblablement séquellaire de l'hémisphère gauche, compte rendu du contexte clinique.

— Des anomalies électriques paroxystiques de type épileptogène diffuses d'origine profonde.

P = 32,100 kg T = 137.

Chatain clair aux yeux marrons clair.

QI. = 40 à 43.

M... B... née le 19-9-1949.

AH : Père alcoolique, parents séparés.

AC. : Aînée de 2 enfants de 10 et 8 ans en BS.

Développement psychomoteur : 1ers pas à 18 mois, toxicose à 6 mois, cyphose importante. Dystrophie thoracique. Retard staturo-pondéral : 27 kg. T : 129.

Comportement puéril : Enfant instable, incapable de se fixer, assez émotive, incapable de réflexion, ne sait pas lire.

QI = 45.

Cheveux chatain clair, yeux roux.

CH... L... née le 22-3-1950.

AH. : R.A.S.

AC. : un frère de 7 ans normal.

Grossesse et accouchement normaux. PN = 3120

Nourrie au sein pendant un mois.

Maladies d'enfance : rougeole, varicelle, oreillons.

Développement psychomoteur : 1ère dent : 7 mois ; 1ers pas : 22 mois ; 1ers mots : 6 ans ; propreté : 2 ans ; gaucherie.

Pas de crise convulsive. L'examen neurologique est normal. Le sommeil et l'appétit bons.

P : 31,500 T : 137. à

Comportement : taquine, boudeuse, étourdie, très instable, menteuse. Pleure facilement, est très émotive et souffre surtout d'un déséquilibre qu'explique peut-être le milieu familiale dissocié dans lequel elle vit.

QI. = 91. Cours élémentaire 1ère année.

Cheveux franchement roux, yeux noirs.

A noter chez cette enfant qu'une deuxième étude qualitative fut négative pour la détection de l'acide phénylpyruvique, ceci étant confirmé par le laboratoire. Déjà le taux en cet acide des urines lors de la première analyse était très faible. Il semble bien s'agir d'une phénylcétonurie inconstante décrite par les auteurs chez cette enfant à QI. pratiquement normal surtout déséquilibrée par le milieu dans lequel elle vit. Ceci demandera à être vérifié ultérieurement.

ISERE :

G... R... née le 10-4-46.

AH. : R. A. S.

AC. : une sœur décédée à l'âge de 16 ans à l'hôpital psychiatrique de Montfavet, d'une encéphalite post-vaccinale semble-t-il. C'était une arriérée profonde.

Une sœur de 24 ans normale, mariée, ayant 3 enfants. Une sœur de 12 ans normale.

Grossesse et accouchement normaux. PN : 3 kg.

Nourrie au sein quelques jours, puis allaitement artificiel.

Convulsions frustrées à l'âge de 6 mois pendant 15 jours (elle fut d'ailleurs hospitalisée dans le service en 1950-1951 et 1954 : traitement antiépileptique, traitement thyroïdien, 150 ionisations calciques transcérébrales n'améliorèrent pas l'enfant).

Développement psychomoteur : 1ère dent : 4 mois ; 1ers pas : 3 ans ; 1ers mots : 6 ans ; propreté le jour mais encore énurétique la nuit. Son corps dégage une odeur véritablement de souris, classiquement décrite et elle bave. Alimentation liquide au biberon encore actuellement.

Gros bébé à 18 mois puisqu'elle pesait 18 kg, elle est maintenant d'allure physique normale.

Sa carnation est pâle, et elle présente de l'acrocyanose, sa peau est pâle et sèche.

Ses cheveux sont d'un blond fade, ses yeux d'un gris passé.

QI. instable. Mais elle comprend certains ordres simples, comme celui de se moucher, de s'essuyer la bouche, de s'asseoir.

Développement sexuel régulier.

Troubles moteurs de la démarche qui se fait de façon raide, maladroite, d'un bloc, le corps légèrement penché en avant, avec élargissement du polygone de sustentation. Debout, l'équilibre semble instable et le corps a tendance à vaciller d'avant en arrière. A signaler que ses gros orteils sont recroquevillés en hyperflexion.

Son comportement est celui d'une instable, affectueuse et capricieuse, se mettant facilement en colère, s'écorchant et se griffant les bras et devenant alors boudeuse et grossière.

Les dosages d'acide phenylpyruvique ont été réalisés selon la technique de Meulemans O. (clin. chim. Acta 1960, 5/L 48-53).

Les dosages des = taux de phénylalanine ont été effectués selon la technique de B. N. La Du et P. J. Michael (J. Lab. clin. Med. 1960, 55, (3), 491-6). (Cf Quinicy et R. Later). Tableau. (p. 126)

CAS	Recherche de l'Ac. Phen. Pyr.	Identification par chromatographie	Taux en Ac. P. Pyr. 2-0	Taux en Phen. A. 2-0	AGE	Q.I.
G.V. + ++	+++	+++	2,10 gr.	276 mg	3 ans	intestable
E.V. + ++	+++	+++	?	?	27 mois	42
J.G. + ++	+++	+++	1,25 gr.	110 mg	16 mois	intestable < 6 mois
B.R. &	+++	+++	0,50 gr.	310 mg.	16 ans	60
M.S.	+++	+++	0,40 gr.	234 mg.	7 ans	intestable < 2 ans
C.B.	+++	+++	0,40 gr.	303 mg.	12 ans	40-43
C.R.	+++	+++	130 gr.	299 mg.	15 ans	intestable
M.B.	+++	+++	0,30 gr.	365 mg.	11 ans	45
Ch. L. °	+	+++	0,060 gr.	32 mg	11 ans	91

+ sont les cas des enfants en traitement et les taux et âges chronologique et mental donnés sont ceux du moment de l'institution du régime.

++ G. V. après 20 mois de traitement est toujours intestable, mais est plus calme, coopérant, propre, et ses parents s'estiment très heureux du changement de comportement de leurs fils.

E.V. après 8 mois de traitement, est plus calme, ses lésions eczémateuses se sont améliorées. Son QI est de 50. On peut estimer que la récession mentale s'est arrêtée et que la progression s'est faite à son rythme. On peut espérer un développement subnormal au statu que de son âge mental au moment de l'institution du régime.

J. G. après 8 mois de traitement, ne présente plus de crises convulsives (plusieurs par jour auparavant) son tracé EEG s'est entièrement normalisé. Il a fait de gros progrès moteurs et son niveau mental de 6 mois est passé à 12 mois.

& cet enfant a une sœur ayant un QI de 58, qui est comme lui, dans un centre de perfectionnement. Nous supposons que sa débilité relève de la même maladie que celle de son frère. Nous avons demandé des urines et du sang pour vérifier cette hypothèse. La recherche de l'acide phénylpyruvique a été très positive.

° cette petite fille de 11 ans a été retenue lors du dépistage systématique, par le phénistix, dont le virage a été net, mais faible. M. Quincy et Later ont vérifié comme positive la recherche d'acide phénylpyruvique et l'identification par chromatographie a également été positive. Lors, d'un deuxième examen, pratiqué en même temps qu'une prise de sang pour le dosage en phénylalanine, on n'a pas retrouvé d'acide phénylpyruvique que ce soit par le phénistix, par la recherche au chlorure ferrique ou par l'identification par chromatographie. Le plasma, recueilli le même jour a montré un taux de 22 mg 0/00 en phénylalanine donc normal. Chez cette enfant de QI élevé, 91, on ne sait que conclure ? Quoiqu'il en soit, il faudra pousser les investigations plus loin.

CONCLUSIONS

L'oligophrénie Phényl Pyruvique représente la complication la plus redoutable de la Phénylcétonurie. Elle en est également une complication très fréquente puisque moins de 2,5 % des phénylcétonuriques auraient un $QI > 60$.

La Phénylcétonurie est une maladie rare. Cependant un arriéré en institution sur 100 à 200, relève de ce trouble métabolique,

Le rôle du syndrome biologique dans la pathogénie de l'oligophrénie si souvent observée est maintenant bien établi.

La possibilité de prévenir cette forme métabolique d'arriération grâce à un diagnostic précoce reposant sur la seule preuve biochimique de la maladie et sanctionné par l'institution immédiate d'un régime sans phénylalanine, destiné à normaliser le syndrome biologique tenu responsable, rendrait souhaitable que la recherche de l'Acide Phénylpyruvique dans les urines devienne systématique chez tous les nourrissons avant l'âge de 5 mois.

La possibilité également de détecter les porteurs hétérozygotes du gène morbide et susceptible de le transmettre à leur descendance rend compte du regain d'actualité que connaît de nos jours l'étude de cette maladie par ses incidences dans le domaine de la prophylaxie de l'arriération mentale.

Vu : Le Doyen
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :
Professeur BERNHEIM

Vu et permis d'imprimer :
LYON, le 29 mai 1961.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ALLEN R. J., GIBSON R. M. and H. E. SUTTON — « Phenylketonuria with normal intelligence » Am. Soc. for Ped. research 30 th May 1960. Abstract published in Am. J. of Dis. of Child. (oct.) 1960, 100, N° 4.
- 2 ALLEN D. W. et SCHROEDER W. A. — « A comparison of the phenylalanine content of the hemoglobin of normal and phenylketonuric individuals : determination by ion exchange chromatography ». In The Journal of Clinical Investigation, Cincinnati 1957, 36, N° 9, Sept., pp. 1343-1349, tabl. graph. Bibliog. pp. 1348-1349, C.I.E. Paris.
- 3 ALVORD E. C. jr., STEVENSON L. D., VOGEL F. S. and ENGLE R. L. — « Neuropathological findings in Phenylpyruvic oligophrenia (Phenylketonuria) » J. Neuropath. et Exper. Neur. 1950, 9, p. 298-310.
- 4 Amino acids and mental deficiency : Editorial J.A.M.A. (May 14) 55, 158, p. 122.
- 5 ARMSTRONG M. D. and BINKLEY E. L. jr. — « Studies on phenylketonuria. V. Observations on a newborn infant with Phenylketonuria ». Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. (Dec.) 1956, 93, p. 418
- 6 ARMSTRONG M. D., LOW N. L. et SMITH E. L. — « Phenylketonuria. Relation between age, serum phenylalanine level and phenylpyruvic acid excretion ». In proceedings of the society for exper. Biol. et Med. 1957, 94, n° 1, January pp. 142-146, tabl. graph. Bibliog. p. 146, C.I.E. Paris.
- 7 ARMSTRONG M. D., LOW N. L. et BOSMA J. F. — « Studies on phenylketonuria. IX Further observations on effect of phenylalanine-restricted diet on patients with phenylketonuria ». Ann. J. Clin. Nutrition (Sept.-Oct.) 1957, 5, p. 543-554.
- 8 ARMSTRONG M. D. § ROBINSON K. S. — « On the excretion of indole derivatives in Phenylketonuria ». Arch. Biochem. 1954, 52, p. 287.
- 9 ARMSTRONG M. D., SHAW K. N. F. and ROBINSON K. S. — « Studies on Phenylketonuria. Excretion of O-Hydroxyphenylacetic Acid in Phenylketonuria ». J. Biol. Chem., 1955, 213, p. 797.
- 10 ARMSTRONG M. D. and SHAW K. N. F. — « Studies on Phenylketonuria III. Metabolism of O-Tyrosine ». J. Biol. Chem. 1955, 213, p. 805-811.
- 11 ARMSTRONG M. D. and TYLER F. H. — « Studies on Phenylketonuria I. Restricted Phenylalanine intake in phenylketonuria ». J. Clin. Invest., April 1955, 34, p. 565.

- 12 AUERBACH V. H., WAISMAN H. A. et WYCKHOFF L. — « Phenylketonuria in the rat associated with decreased temporal discrimination learning ». In *Nature*, London, 1958, 182, N° 4639, 27 sept., pp. 871-872. C.I.E. Paris.
- 13 ASPERGER H. — « Über Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn » In *Neue Oesterreichische Zeitschrift Fuer Kinderheilkunde*, Wien 1958, 3, N° 2/3, pp. 134-139, tabl., Bibliog. p. 139. C.I.E. Paris.
- 14 D'AVIGNON M. — « Phenylpyruvic oligophrenia » *Acta paediat.* 1956, 45, p. 313.
- 15 BARON D. N., DENT C. E., HARRIS H., HART E. W., JEPSON J. B. — « Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia constant renal amino-aciduria, and other bizarre biochemical features *Lancet* ii : 421, 1956.
- 16 BAUR H. W. III — « A reliable paper-strip method for the detection of phenylketonuria » In *J. of Ped.* St-Louis 1958, 52, N° 6 June, pp. 715-717. C.I.E. Paris.
- 17 BERENDES H. — « Paper presented at Western Society for Pediatric Research ». Fourth Annual Meeting Salt lake City. October 1956.
- 18 BERG J. M. et STERN J. — « Iris Colour in Phenylketonuria ». In *Annals of Human Genetics*, London 1958, 22, N° 4, July, pp. 370-372.
- 19 BERRY H. R., SUTHERLAND B. and GUEST G. M. — « Phenylalanine Tolerance tests on relatives of phenylketonuric children » *Am. J. Human Genetics*, 9, N° 4, p. 310.
- 20 BERRY H. K., CAIN L. and ROGERS L. L. — « A study of urinary excretion patterns of six human individuals ». *University of Texas Pub.* 1951, 5109, p. 150-156.
- 21 BERRY H. K. — « Paper chromatographic method for estimation of phenylalanine ». In *Proceedings of society for experimental Biology and Medicine*, New-York 1957, 95, N° 1, May, pp. 71-73, C.I.E. Paris.
- 22 BERRY H. K. — « Simple Method for detection of phenylketonuria ». In *Journal of the American Association*, Chicago 1958, 167, N° 18, 30 August, pp. 2189-2190. C.I.E. Paris.
- 23 BERRY H. K. — « Chemical and clinical observations during treatment of children with Phenylketonuria ». In *Pediatrics*, Springfield 1958, 21, N° 6, June, pp. 929-940, tabl. Bibliog. 939-940. Résumé eninterlingua.
- 24 BERRY J. P. and WOOLF L. I. — « Estimation of phenylpyruvic acid ». *Nature*, 1952, 169, p. 202.
- 25 BESSMAN S. P. — « Metabolism of tryptophan in Phenylketonuria ». *Pediatrics*, may 1959, 23, N° 5.
- 26 BESSMAN S. P. and KEIDA TADA — « Symposium on hereditary metabolic diseases. Indicanuria in Phenylketonuria from metabolism, clinical and experimental ». April 1960, vol. 9, N° 4, p. 377.

- 27 BICKEL H. — « Aminoaciduria in Childhood », Ph. D ; Thesis Univ. of Birmingham 1952.
- 28 BICKEL H., GERRARD J. and HICKMANS E. M. — « Influence of Phenylalanine Intake on Phenylketonuria » *Lancet*, 2, 812, 1953.
- 29 BICKEL H. — « The effects of a phenylalanine-free and phenylalanine poor diet in Phenylpyruvic oligophrenia ». Colloque sur les acides aminés, S. Karger édit. Bâle 1954, 114-118.
- 30 BICKEL H., GERRARD J. and HICKMANS E. M. — The influence of Phenylalanine intake on the chemistry and Behaviour of a phenylketonuric child », *Acta Paediat.* (janv.) 1954, 43, p. 64.
- 31 BICKEL H. and SOUCHON F. — « Die Papierchromatographie in der Kinderheilkunde 31. Beihelft zum Archiv für Kinderheilkunde », Stuttgart, Ferdinand Enke 1955.
- 32 BICKEL H., BOSCOFF R. J. and GERRARD J. — « Observations on the biochemical Error in Phenylketonuria and its dietary Control, Biochemistry of the Developing Nervous system ». New-York, Academic Press, Inc, 1955, p. 417-430.
- 33 BICKEL H. et GRUTER W. — « Phenylketonuric mit normalen Intelligenz-quotienten : Vergleichende biochemische und psychodiagnostische untersuchungen von 2 etwa gleichaltrigen Mädchen ». In Zeitschrift fuer Kinderheilkunde, Berlin 1957, 79, N° 5, pp. 509-521.
- 34 BICKEL H. — « Eine Metabolisch bedingte Schwachsinnform » *Deutsches M. J.* 7 : 414, 1956.
- 35 BICKEL H., NEAL F. and HALL G. — « *Quart. J. Med.* (1957), 26, p. 527
- 36 BICKEL H. and GRUTER W. — « Paper presented at the International Conference on Mental Retardation » Portland Maine July 1959.
- 37 BICKEL H. — Prophylaxe und Therapie des metabolisch. Genetischen schwachsinn. *Kinderärztliche Praxis* 1961, Heft 1, pp. 1-10.
- 38 BICKEL H. — *Angeborene Stoffwechsel krankheiten. Aus Die Prognose chronischer Erkrankungen* springer - Verlag (Berlin - Göttingen - Heidelberg 1960 (printed in-Germany) pp. 183-184.
- 39 BICKEL H. and GRUTER W. — The Dietary Treatment of Phenylketonuria. Experiences During the past of 9 years from Mental Retardation, July 1959, pp. 272-279.
- 40 BICKIS I. J., KENNEDY J. P. and QUASTEL J. H. — « Phenylalanine inhibition of Tyrosine Metabolism in the Liver » *Nature* 1957, 179, p. 1124.
- 41 BLAINEY J. D. and GULLIGORD R. — « Phenylalanine Restrictied - Diets in the treatment of Phenylketonuria ». *Arch. Dis. Childhood* (Dec.) 1956, 31, p. 452-466.
- 42 BLOCK R. J., JERVIS G. A., BOLLING D. and WELB M. — « Chemical and metabolic Studies on Phenylalanine III. The amino acid content of tissue proteins of normal and phenylpyruvic oligophrenic individual. *J. Biol. Chem.* 1940, 134, p. 567.

- 43 BLOXAM H. R., DAY M. G., GIBBS N. K. and WOOLF L. I. — « Biochem. J. (1960), 77, p. 320.
- 44 BORECK E., BRECHER A., JERVIS G. A. and WAELSCH H. — « Oligophrenia phenylpyruvica II. Constancy of the metabolic error ». Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 1950, 75, p. 86.
- 45 BOSCOTT R. J. and COOKE W. T. — Quart. J. Med. (1954), 23, p. 307.
- 46 BOSCOTT R. J. and BICKEL H. — « Detection of some new abnormal metabolites in the urine of phenylketonuria ». Skand. J. Clin. Lab. Invest. 1953, 5, p. 380.
- 47 BOSMA J. F. — « Clinical effects of phenylalanine restrictive diet in phenylketonuria » In A.M.A. Journal of diseases of children Chicago 1957, 93, N° 1, January, p. 76, C.I.E. Paris.
- 48 a BOYLAND E., SIMS P. and WILLIAMS D. C. — « The oxidation of Tryptophan and some related compounds with persulfate ». Biochem. J. 1956, 62, p. 546.
- 48 b BOWMAN B. H. and KING F. J. — Effects of glutamine and Asparagine Supplements in the dietary regimen of Three phenylketonuric Patients. Nature 1961 (April 29), vol. 190, N° 4774, p. 417-418.
- 49 BRAUDE H. — « Phenylketonuria : A case Report in a European Child Treated with a Diet low in Phenylalanine ». South African MJ. 1956, 30, p. 83.
- 50 BRIMBLECOMBE F. S. W., STONEMAN M. and MALIPHANT R. — « The Treatment of Phenylketonuria ». Proc. Soc. Med. 1958, 51, p. 45.
- 51 BRIMBLECOMBE F. S. W., STONEMAN M. and MALIPHANT R. — « Dietary Treatment of an infant with phenylketonuria ». Lancet I : 609, 1959.
- 52 BROWN D. M., ARMSTRONG M. D. and SMITH E. L. — « Studies on Phenylketonuria IV. Serum Proteins in Phenylketonuria ». Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1955, 89, p. 367.
- 53 BROWN R. R. and PRICE J. M. — « Quantitative studies on metabolites of Tryptophan in the urine of the dog, cat, rat, and man ». J. Biol. Chem. 1956, 219, p. 985.
- 54 BRUGGER C. — « Die Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure im Urin von Schwachsinnigen Schweiz ». Arch. Neurol. 4 Psychiat. 1942, 49, p. 62.
- 55 BRUSA P., ALDEGHI E. et QUINTE V. — « L'oligofrenia fenilpiruvica nell'infanzia ». in Minerva Pediatrica, Torino 1957, 9, N° 33-34, 25 agosto, pp. 827-837, tabl. graph. Bibliog. p. 837. Résumés en français, anglais, allemand et espagnol. C.I.E. Paris.
- 56 CANIVELL F. — « Fenilketonuria ». In Archivos de Peddiatia, Barcelona 1958, 9, N° 50, sept.-Oct. P. 205-209.
- 57 CARTIER P. et MOREAU J. — Physiologie et biochimie de la serotonine. Notes techniques sur la détection et le dosage de la sérotonine. et de ses métabolites. Sem. des Hôp., N° 11, 4 mars 1958.

- 58 CASSIMOS C. H. — Phenylketonuria (report of two cases). In *Annales clinicae pediatricae universitatis atheniensis*. 1957, N° 6, nov.-déc., pp. 373-382, illus. Bibliog. pp. 380-382. Texte en grec. Résumé en anglais. C.I.E. Paris.
- 59 CAWTE J. E. — « Phenylketonuria ». *Med. J. Australia* 1954, 2, p. 15-19.
- 60 CAWTE J. E. — En attempt to determine reaction to adrenaline in phenylketonuria. In *Journal of mental deficiency research*, Caterham 1957, 1, N° 2, december, pp. 111-117. C.I.E. Paris.
- 61 CENTERWALL W. R. — « Phenylketonuria and special diet, editorial *J.A.M.A.* (March 22), 1958, 166, p. 1507-1508.
- 62 CENTERWALL W. R. — « Phenylketonuria ». In *J.A.M.A.* Chicago 1957, 165, N° 4, (28 september), P. 392. C.I.E. Paris.
- 63 CLEGG M. D. and SCHROEDER W. A. — « A chromatographic study of the minor Components of Normal adult Human hemoglobin, including a comparison of Hemoglobin from Normal and Phenylketonuric individuals ». *J. of Am. Chem. Society* (1959), 81, p. 6065.
- 64 CLOQUET, MYLE, NYSSÈN et van BOGAERT — *Monatsch Psychiat. Neurol.*, 1944, 109, p. 133.
- 65 COATES S., NORMAN A. P. and WOOLF L. I. — « Phenylketonuria with normal intelligence ». *Arch. Dis. Child.* 1957, 32, p. 313.
- 66 COCHRANE W. A., PAYNE W. W., SIMPKISS M. J. and WOOLF L. I. — « Familial Hypoglycemia precipited by amino-acids ». *J. Clin. Investigation*, 1956, 35, p. 411-422.
- 67 COHEN P. and KOZINN P. J. — « Phenylpyruvic oligophrenia in a Jewish Child. ». *J. Pediat.* 1949, 34, P. 76.
- 68 Competitive inhibition of Mammalian Tyrosinase by Phenylalanine and its relationship to hair pigmentation in phenylketonuria. Editorial, *Nature*, (jan. 26) 1957, 179, p. 199-200.
- 69 COWIE V. — « Phenylpyruvic oligophrenia ». *J. Ment. Sc.*, 1951, 97, p. 505.
- 70 COWIE V. — « An atypical case of Phenylketonuria ». *Lancet* 1 : 272, 1951.
- 71 CULLEN A. M. et KNOX W. E. — « O-Hydroxyphenylacetic acid excretion in the phenylalanine tolerance test for carriers of phenylketonuria ». In *proceedings of the society for experimental biology and medecine*, Utica 1958, 99, N° 1, october, pp. 219-222, Bibliog. pp. 221-222. C.I.E. Paris.
- 72 DALGLIESH C. E. — « Unspecific hydroxylation reactions in metabolism of aromatic amino acids. *Biochem. J.* 58, XLV.
- 73 DANCIS J. and BALIS M. E. — « A possible mecanism for disturbance in Tyrosine metabolism in phenylpyruvic oligophrenia ». *Pediatrics* 1955, 15, p. 63.
- 74 DANN M., MARPLES E. and LEVINE S. Z. — « Phenylpyruvic Oligophrenia. Report of a case in an infant with quantitative Chemical studies of the urine ». *J. Clin. Invest.* 1943, 22, p. 87.

- 75 DAVISON A. M. and SANDLER M. — « Inhibition of 5-Hydroxytryptophan decarboxylase by phenylalanine metabolites ». *Nature*, (London) 181-186, 1958.
- 76 DELAY J. — « L'acide glutamique dans l'oligophrénie phenylpyruvique ». *Ann. Med. Psychol.*, 1949, N° 3.
- 77 DELAY J. et PICHOT — *Sem. Hôp. Paris* 1950, 41, 1961.
- 78 DELAY et PICHOT — *Bull. Acad. Nat. Med.* 1951, 115, 112.
- 79 DELAY, PICHOT, PERRIER, DELBARRE — *Cr. Soc. Biol.* 1950, 144, 251.
- 80 DELAY, PICHOT, POLONOWSKI, DESCREZ et DELBARRE — *Sem. Hôp. Paris* 1947, 23, 1749.
- 81 DELMAS-MARSALET P. et VIZET J. — Sur un cas d'oligophrénie phenylpyruvique. *Laboratoire de neuro-Biologie de la clinique Psychiatrique Universitaire de Bordeaux (s.d.n.l.)*, 12 p. Bibliographie. C.I.E. Paris.
- 82 DENT C. E. et WALSCHE J. M. — *Amino-Acid Metabolism. Brit. Med. Bull.* 1954, 10, 247.
- 83 DODGE Ph. R., MANCALL Ell. L., CRAWFORD J. D., KNAPP J., and PAINE R. S. — « Hypoglycemia complicating treatment of phenylketonuria with a phenylalanine deficient Diet ». *New England J. Med.*, 260, 1104-11 (May 28) 1959.
- 84 FEINBERG I. M. and CULLOCH Mc W. S. — « Site of action of indole in the central nervous system ». *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 1944, 56, p. 193.
- 85 FELD M. — Contribution neuro-chirurgicale à l'étude des oligophrénies infantiles. *Revue de neuro-psychiatrie infantile et d'hygiène mentale de l'enfance. Paris* 1957, 5, N° 11-12, nov. dec., pp. 561-565. C.I.E. Paris.
- 86 FELLMAN J. H. — Inhibition of DOPA decarboxylase by aromatic acids associated with phenylpyruvic Oligophrenia. In *Proceedings of the society for experimental biology and medicine, Utica*, 1956, 93, N° 3, December, pp. 413-414, tabl. Bibliog. p. 414. C.I.E. Paris.
- 87 FELLMAN J. H. — Epinephrine metabolites and pigmentation in the central nervous system in a case of phenylpyruvic oligophrenia. In *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry, London* 1958, 21, N° 1, February, pp. 58-62. C.I.E. Paris.
- 88 FERNANDEZ F. — *Brasil. Medico.*, 1950, 64, 9.
- 89 FISER-HERMAN M. et PETROVACKI M. — Biochemische Untersuchungen bei Phenylketonurie. In *Acta medica Jugoslavica, Beograd* 1957, 11, N° 1-2, pp. 98-120. C.I.E. Paris.
- 90 FOLIN O. — On the determination of creatinine and creatine in urine. *J. Biol. Chem.* 1944, 17, 469.
- 91 FOLLING A. — Über Ausscheidung von Phenyltraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *ZTSCHR. Physiol. Chem.* 1934, 227, p. 169.

- 92 FOLLING A., MOHR O. L. and RUUD L. — « Oligophrenia phenylpyruvica, a recessive syndrome in man ». Skrifter Utgitt av Det Norske Videnskape Akademi. I Oslo I Mat. Natrv. Klasse 1944 Bind 2, N° 13, Oslo Dybwad 1945, 44 p.
- 93 FOLLING A. et SYDNES S. — A method for the estimation of Phenylpyruvic acid in urine with some examples of its uses in dietary treatment of phenylpyruvic oligophrenia. In Scandinavian Journal of Clinical and laboratory investigation, Oslo 1958, 10, N° 4, pp. 355-358. C.I.E. Paris.
- 94 FRAZIER — Amer. Journ. Mental Def. 1947, 51, 577.
- 95 FREZAL J. — Les aminoaciduries dans les maladies héréditaires du métabolisme. Path. Biol. 1959, vol. 7, N° 13-14, 1551-1557.
- 96 FRIEDMAN A. and LEVINSON A. — « Mirror Movements in a case of Phenylpyruvic Oligophrenia ». Chicago Ul., Vol. 44, Mai 1954, N° 5.
- 97 GEISLER E. et STRODER J. — Zur Problematik der Phenylbrenztraubensaure-Oligophrenie. In Annales Paediatrici, Basel 1958, 191, N° 3, September, pp. 147-174, tabl. Graph., Bibliog. pp. 173-174. Texte en allemand. Résumés en français et anglais. C.I.E. Paris.
- 98 GIBBS F. A., GIBBS E. L. — Atlas of electroencephalography 1941.
- 99 GIBBS N. K. and WOOLF L. I. — Tests for Phenylketonuria. Brit. M. J. 1959, 2, 532.
- 100 GILVERY Mc R. W. and COHEN P. P. — The decarboxylation of L-Phenylalanine by Streptococcus faecalis. R. J. Biol. Chem. 1948 174, p. 813.
- 101 GOODER H. and HAPFOLD F.C. — The Tryptophanase-tryptophan reaction. The nature of the enzyme-coenzyme-substrate complex. Biochem. J. (London) 1954, 57, p. 369.
- 102 GOTT H. — Oligophrenia Phenylpyruvica unter dem Bild der Blitz, Nick, und Salaam-Krämpfe. In Zeitschrift fuer Kinderheilkunde, Berlin 1957, 80, N° 3, pp. 325-332, illus. Graph. Bibliog. pp. 331-332. C.I.E. Paris.
- 103 GRASSET A. — La Phenylcetonurie. In La Presse Medicale, Paris 1958, 66, N° 66, 27 septembre, pp. 1475-1477. C.I.E. Paris.
- 104 GRAU C. R. — The Phenylalanine and Tyrosine contents of chicks and eggs. J. Biol. Chem. 1947, 168, 485.
- 105 GROBOW E. — The Treatment of a case of Phenylketonuria. Bull. New-York Acad. Med. (Feb) 1957, 33, 133-134.
- 106 GRUTTNER R., MULLER F. and WALLIS H. — Erfolgsbeurteilung der diätischen Behandlung mit Phenylalaninarmen Caseinhydrolysat bei der Oligophrenia Phenylpyruvica. In Monatsschrift fuer Kinderheilkunde, Berlin 1958, 106, N° 2, Februar, pp. 41-45, graph. Bibliog. p. 45. C.I.E. Paris.
- 107 HAMILTON P. B. and Van SLYKE D. D. — J. of Biol. Chem. 1943, 150, 231.
- 108 HANKIN B. — A case of mental retardation (Phenylpyruvic oligophrenia). In Case Reports of the children's memorial hospital, Chicago 1957, 15, N° 11, November, pp. 4154-4157, C.I.E. Paris.

- 109 HAUSNER M. — (Phenylpyruvic oligophrenia). In *Ceskoslovenska Psychiatrie*, Praha 1958, 54, N° 4, August, pp. 253-259. Texte en Tckèque. C.I.E. Paris.
- 110 HAWK P. B., OSER B. L. and SUMMERSON W. H. — *Practical Physiological chemistry*. Ed. 12 th. Philadelphia, The Blaciston Company 1947, p. 814-819.
- 111 HENDERSON L. M. and SNELL E. S. — *J. of Biol. Chem.* 1948, 172, 15.
- 112 HENRY R. J., SOBEL C. et CHIAMORI N. — Method for determination of serum phenylalanine with use of the Kapeller-Adler reaction. In *A.M.A.J. of diseases of children*, Chicago 1957, 94, N° 6, December, pp. 604-608. C.I.E. Paris.
- 113 HEUER G., FELD M. et Mme TESTARD C. — « Traitement de l'oligophrénie infantile par l'acéthyl-choline injectable : premiers résultats ». *Société de Pédiatrie de Paris* : séance du 19 mars 1957.
- 114 HORNER F. A., STREAMER C. W. and DENVER M. D. — Effect of Phenylalanine-restricted Diet on patients with phenylketonuria : Clinical observations in three cases. *J.A.M.A.* 1956 (Aug : 25), 161, 1628-1630.
- 115 HORNER F. A., STREAMER C. W., CLADER E.E., HASSEL L. L., BINKLEY E. L., DUMARS K. W., DENVER M. — Effect of phenylalanine restricted Diet in Phenylketonuria 11. *A.M.A.J. of diseases of Children* June 1957, 93, p. 615-618.
- 116 HORNER F. A., STREAMER C. W., DENVER M. D. — « Phenylketonuria treated from earliest infancy. Report of Three cases. *A.M.A.J. of diseases of children*. Copyright 1959 by American Medical association. March 1959, 97, pp. 345-347.
- 117 HSIA D. Y., DRISCOLL K. W., TROLL W. and KNOX W. E. — Detection, by phenylalanine tolerance tests, of heterozygous carriers of Phenylketonuria. *Nature* 1956, 178, 1239.
- 118 HSIA Y. Y., DAVID et DRISCOLL K. — Detection of the heterozygote in Phenylketonuria. In *A.M.A.J. of diseases of children*. Chicago 1957, 93, N° 1, January, pp. 69. C.I.E. Paris.
- 119 HSIA Y. Y. D. — Heterozygous carriers of phenylketonuria detected by phenylalanine Tolerance tests. In *Acta genetica et statistica medica*, Basel 1957, 71, N° 1, pp. 189-190. C.I.E. Paris.
- 120 HSIA Y. Y. D., KNOX W. E. et PAINE R. S. — A case of phenylketonuria with borderline Intelligence. *A.M.A.J. Dis. Child.* 1957, 94, 33.
- 121 HSIA Y. Y. D. — A one-year, controlled study of the effect of low-phenylalanine diet on phenylketonuria. In *Pediatrics*, Springfield 1958, 21, N° 2, February, pp. 178-202, tabl., graph., Bibliog. pp. 200-201. Résumé en interlingua. C.I.E. Paris.
- 122 JEPSON J. B., SMITH A. J. et STRANG L. B. — An inborn error of metabolism with urinary excretion of hydroxyacids, ketoacids and aminoacids. In *The Lancet* London, 1958, 2, N° 7060, December 20 bibliog. p. 1334, pp. 1334-1335.

- 123 JERVIS G. A. — Phenylpyruvic oligophrenia : introductory study of fifty cases of mental Deficiency associated with excretion of Phenylpyruvic acid, Arch. Neur. et Psychiat., 1937 (nov.), 38, 944.
- 124 JERVIS G. A. — The genetics of phenylpyruvic oligophrenia. I. Ment. Sc. 1939, 85, 719.
- 125 JERVIS G. A., BLOCK R. J., BOLLING D. and KANZE E. — Chemical and metabolic studies on Phenylalanine 11. The phenylalanine content of the blood and spinal fluid in Phenylpyruvic oligophrenia. J. Biol. Chem. 1940, 134, 105.
- 126 JERVIS G. A., PENROSE L. S. — Personnal communication. Phenylketonuria : a problem in Eugenics 1946, Lancet I : 949.
- 127 JERVIS G. A. — Studies on Phenylpyruvic oligophrenia. The position of the metabolic error. 1947. J. Biol. Chem. 169, 651.
- 128 JERVIS G. A. — Studies on phenylpyruvic oligophrenia ; Phenylpyruvic Acid content of blood. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 1950, 75, 83.
- 129 JERVIS G. A. — Excretion of phenylalanine and derivatives in Phenylpyruvic Oligophrenia. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., 1950, 75, 83.
- 130 JERVIS G. A. — Phenylpyruvis oligophrenia. Deficiency of Phenylalanine-oxidizing System. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 1953, 82, 514.
- 131 JERVIS G. A. — Phenylpyruvic oligophrenia (Phenylketonuria) in genetics and the inheritance of integrated Neurological and Psychiatric Patterns. A. Res. Nerv. et Ment. Dis. Proc. 1954, 33, p. 259.
- 132 JERVIS G. A. — Detection of heterozygotes for phenylketonuria. Clin. Chim. Acta, 1960, 5, 471-476, (october 21).
- 133 JONXIS J. H. — Excretion of phenylalanine in two patients with phenylpyruvic oligophrenia. In Maandschrift voor kindergeneeskunde, Leiden 1957, 25, N° 8, August, pp. 272-279. (Texte en finlandais). C.I.E. Paris.
- 134 JONXIS J. H. — Excretion of phenylalanine. Report of two cases of phenylpyruvic acid oligophrenia. In Annales paediatricae fennicae, Helsinki 1957, 3, N° 4, pp. 555-562, tabl. Bibliog. p. 562. C.I.E. Paris.
- 135 JONXIS J. H. — (De uitscheiding van phenylalanine bij een tweekl met oligophrenia phenylpyruvica). In Maandschrift voor kindergeneeskunde, Leiden 1957, 25, N° 8, August, pp. 272-279, tabl. bibliog. p. 279. Texte en Neerlandais. Résumé en anglais. C.I.E. Paris.
- 136 KALAFATIC Z., VLATKOVIC G. et MAJNARIC D. — Phenylpyruvic oligophrenia in children. In Neuropsihijatrija, Zagreb 1958, 6, N° 1, pp. 68-80. Texte en serbo-croate C.I.E. Paris.
- 137 KANDIK A. J. — Western Reserve University 1949. Am. J. Psych. 1950, 107, N° 7.

- 138 KAUFMAN S. — The Enzymatic conversion of Phenylalanine to Tyrosine. *J. Biol. Chem.* 1957, 226, 511.
- 139 KAUFMAN S. — Phenylalanine hydroxylation cofactor in phenylketonuria. In *Science*, Washington 1958, 128, N° 3337, December 12, pp. 1506-1508, tabl. bibliog. p. 1508. C.I.E. Paris.
- 140 KAUFMAN S. et LEVENTZ B. — Further studies on the phenylalanine hydroxylation cofactor. *J. Biol. Chem.* 1959, 234, (10) 2683-2688.
- 141 KAUFMAN S. et LEVENTZ B. — Studies on the mechanism of the enzymatic conversion of Phenylalanine to Tyrosine. *J. Biol. Chem.* 1959, 234 (10), 2677-2682.
- 142 KARLE I. P., O'DONNEIL M. M. et EHLKE D. A. — Enzyme deficiency diseases. 2 a - A phenylalanine-restricted diet. In *Journal of the american dietetic Association*. Baltimore 1958, 34, N° 10, october, pp. 1051-1052. C.I.E. Paris.
- 143 KIRCHMAIR H. — Phenylketonurie. In *Medizinische Monatsschrift*, Stuttgart 1958, 12, N° 6, Juni, pp. 362-363. C.I.E. Paris.
- 144 KEUP W. — *M Schr. Psychiat.* 1955, 129, 344.
- 145 KLEIN M. R., LEPINTRE J., TARDIEU G., HELD J. P. — Essai de traitement de l'arriération mentale de l'enfant par une anastomose jugulo-carotidienne. *Sem. des Hôpitaux de Paris* 1951, (10 mars) p. 792-796.
- 146 KNOX W. E. and Le MAY-KNOX M. — The oxidation in liver of L-Tyrosine to aceto-acetate through 8c-Hydroxy-phenylpyruvate and homogentisic acid. *Biochem. J.* 1951, 49, 686.
- 147 KNOX W. E. et YI-YUNG HSIA D. — Pathogenetic problems in phenylketonuria. In the *Am. J. of Med.*, New-York 1957, 22, N° 5, May, pp. 687-702, illust., tabl. Bibliog. pp. 699-702. C.I.E. Paris.
- 148 KNOX W. E. — An evaluation of the treatment of phenylketonuria with diets low in Phenylalanine. *Pediatrics* 1960 (July), vol. 26, N° 1.
- 149 KOBAYASHI T., SAITO S. and KAMAZURA K. — Oligophrenia Pyruvica : Three cases in one family. *Shonica Rinsho* 1952, 5, 6.
- 150 KRETCHMER N. et ETZWILLER D. — Disorders associated with the metabolism of phenylalanine and Tyrosine. In *Pediatrics*, Springfield 1958, 21, N° 3, March, pp. 445-475, illustr. radio, tabl. bibliog. Analyse par A. Blanc dans la : *France Médicale*, Paris 1958, 21, N° 7, août-septembre, pp. 343-346, tabl. C.I.E. Paris.
- 151 KROPP K. and LANG K. A. — Eine colorimetrische Methode zur quantitative Bestimmung der Phenylbrenztraubensäure im Harn. 1955, *Klin. Wehnschr.*, 33, 482.
- 152 LA DU B. N. Jr. and GREENBERG D. M. — The Tyrosine oxydation system of liver I. Extracts of rat liver acetone powder. *J. Biol. Chem.* 1951, 190, 245.
- 153 LA DU B. N. et MICHAEL P. J. — *J. Lab. Clin. Med.* 1960, 55, (3), 491-6.

- 154 LAMY M., ROYER P. et FREZAL J. — Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant, 1959, Masson éditeur, Paris.
- 155 LANG K. — Z. Kinderheilk, 1954, 75, 132.
- 156 LANG K. — Die Phenylpyruvische Oligophrenia. *Ergebn. inn. Med. u. Kinderh.* 1955, 6, 78.
- 157 LANG K., KROPP K., WEBER Ch. — Zur Behandlung der Phenylpyruvischen Oligophrenie. In *Zeitschrift fuer Kinderheilkunde*, Berlin 1957, 80, N° 3, pp. 311-324, tabl. Bibliog. pp. 323-324. C.I.E. Paris.
- 158 LARSON C. A. — The absence of phenylketonuria in 8220 individuals not known to be mental defectives. *Novant'anni delle leggi Mendeliane Rome inst. Gregorio Mendel* 1956, p. 311.
- 159 LEONARD S. A. and QUIRE Mc F. L. — Phenylketonuria : an unusual case. *J. of Pediatrics* 1959 (Fev.) 54, N° 2, 210.
- 160 LEPOW — *Monatsch Psychiat. Neurol.* 1944, 110, 161.
- 161 LESSE S., HOEFER P.F.A. and AUSTIN J. H. — Electroencephalogram in diffuse encephalopathies : Significance of periodic Synchronous discharges. *Arch. Neurol. and Psychiatr.* 1958, 79, 359-375.
- 162 LOW N. L., ARMSTRONG M. D., CARLISLE J. W. — Phenylketonuria. Two unusual cases. 1956 (Nov.), *Lancet* 2, 917.
- 163 LOW N. L., BOSMA J. F. et ARMSTRONG M. D. — Studies on phenylketonuria. 6. In *Archives of Neurology and Psychiatry*, Chicago 1957, 77, N° 4, April, pp. 359-365, illust., Bibliog. pp. 364-365. C.I.E. Paris.
- 164 LYMAN F. L. — Phenylketonuria. In *New-York State Journal of Medicine* 1958, 58, N° 22, November 15, pp. 3653-3656, illus. Bibliog. p. 3656. C.I.E. Paris.
- 165 MARTIN C. A. et NADEAU G. — L'oligophrénie phenylpyruvique. *Laval Medical, Quebec* 1951, 16, 1166-1178.
- 166 MAUPIN B. — La serotonine. *Biologie médicale* 1960, vol. 49, N° 1, p. 75-164.
- 167 MAUTNER H. and QUINN K. V. — Phenylpyruvic oligophrenia. *Ann. Pediat.* 1949, 172, 1.
- 168 MEIKLEJOHN A. P. and COHEN F. P. — The quantitative determination of indoxyl compounds in urine. *J. Lab. Clin. Med.* 1942, 27, 949.
- 169 MEISTER A. — Reduction of 8, 8 diketo and α Keto-acids catalysed by muscle preparations and by crystalline lactic dehydrogenase. *J. Biol. Chem.* 1950, 184, 117.
- 170 MEISTER A. and TICE S. V. — Transamination from glutamine to α keto-acids. *J. Biol. Chem.* 1950, 187, 173.
- 171 MEISTER A. — Transamination. *Advances Enzymol.* 1955, 16, 185.
- 172 MEISTER A., UDENFRIEND S. and BESSMAN S. P. — Diminished Phenylketonuria in phenylpyruvic oligophrenia after administration of L-Glutamine, L-Glutamate, or L-Asparagine. *J. Clin. Invest.* 1956, 35, 619.

- 173 MEISTER A. — Biochemistry of the amino acids. New-York Acad. Press 1957, p. 358.
- 174 MEISTER A. — Phenylpyruvic oligophrenia. In *Pediatrics*, Springfield 1958, 21, N° 6, June, pp. 1021-1031, illus. graph. bibliog. p. 1021-1031. C.I.E. Paris.
- 175 MEULEMANS O. — Phenylpyruvic acid in urine. *Clin. Chim. Acta* 1960, 5, 48-53.
- 176 MEYER H., MERZ E. T., STADLER H. E., LELAND H. and CALANDRO J. — Psychometabolic changes in phenylketonuria treated with low-phenylalanine diet. *Arch. Int. Med.* 1958, 101, 1094.
- 177 MITOMA Ch., AULD R. M. et UDENFRIEND S. — On the nature of enzymatic defect in phenylpyruvic oligophrenia. In *Proceedings of the society for experimental biology and Medicine*, Utica 1957, 94, N° 4, April, pp. 634-635, tabl. Bibliog. p. 635. C.I.E. Paris.
- 178 MITOMA C. et al. — Biochemical and pharmacological studies on o-tyrosine and its meta and para analogues ; a suggestion concerning phenylketonuria. In *Journal of pharmacology and experimental Therapeutics*. Baltimore, 1957, 120, N° 2, June pp. 188-194. C.I.E. Paris.
- 179 MIYAMOTO M. et FITZPATRICK T. B. — Competitive inhibition of mammalian tyrosinase by phenylalanine and its relationship to hair pigmentation in phenylketonuria. In *Nature*, London, 1957, N° 4552, 26 January, pp. 199-22. C.I.E. Paris.
- 180 MOHR O. L. and RUUD L. — Oligophrenia Phenylpyruvica. A recessive syndrome in man. Oslo 1945.
- 181 MOLDAVE K. and MEISTER A. — Enzymatic acylation of glutamine by phenylacetic acid. *Biochim. et Biophys. acta* 1957, 24, 654.
- 182 MOLAVE K. and MEISTER A. — Synthesis of Phenylacetylglutamine by human tissues. *J. Biol. Chem.* 1957, 229, 463.
- 183 MOLDAVE K. and MEISTER A. — Participation of phenylacetylade-nylate in the enzymatic synthesis of phenylacetylglutamine. *Biochim. et Biophys. acta* 1957, 25, 434.
- 184 MOTSAY D. S., HERDOCIA F. et SKOWRON R. A. — Phenylpyruvic oligophrenia (phenylketonuria, phenylpyruvic amentia). In *GUTHRIE clinic Bulletin*, Sayre, 1957, 26, N° 3, January, pp. 124-130. C.I.E. Paris.
- 185 MUNIER R. and COHEN G. N. — Incorporation d'analogues structu-raux d'amino-acides dans les protéines bactériennes. *Biochim. et Biophys. acta* 1956, 21, 592.
- 186 MUNRO T. A. — Phenylketonuria : data on 47 British families. *Ann. Eugenics*, 14, '60, 1947.
- 187 MURPHY D. — The dietetic treatment of phenylketonuria. *Irish J. M. Sc.* 1958, 391, 335.
- 188 MURPHY D. — Phenylketonuria treated from early infancy. *Irish J. Med. Sc.* 1959, 405, 425.
- 189 MYERS C. S. — The codetermination of indole and skatole. *J. Assoc. Offic. Agr. Chemist.* 1950, 33, 971.

- 190 NACHMANSOHN D. and MACHADO A. L. — J. Neurophysiol. 1943, 6, 397.
- 191 OLDÉFELT V. — Experimental glutamic acid Treatment in mentally retarded children. J. of Pediatrics 1951, 316, 323.
- 192 Die Oligophrenia phenylpyruvica. In Deutsche Medizinische Wochenschrift, Stuttgart 1957, 82, N° 4, 25 janvier, pp. 155-156. C.I.E. Paris.
- 193 PAINE R. S. — The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria. (Phenylpyruvic aciduria). In Pediatrics, Springfield 1957, 20, N° 2, August pp 290-302, tabl. graph. bibliog. p. 301. C.I.E. Paris.
- 193 In Am. J. Med. 1957, 22, 287.
- 194 PAINE R. S., HSIA Y. Y. O., DRISCOLL K. — The dietary phenylalanine requirements and tolerances of phenylketonuric patients. Am. J. of diseases of Children 1957, (September), 94, p. 224-230.
- 195 PARE C. M. B., SANDLER M. et STACEY R. S. — 5-Hydroxytryptamine deficiency in phenylketonuria. In The Lancet, London, 1957, N° 6968, 16 march, pp. 551-553, tabl. C.I.E. Paris.
- 196 PARE C. M. B., SANDLER M. and STACEY R. S. — Decreased 5-Hydroxytryptophan decarboxylase activity in Phenylketonuria. In The Lancet, London 1958, 2, N° 7056, November 22, pp. 1099-1101, tabl. Graph. bibliog. p. 1101. C.I.E. Paris.
- 197 PARTINGTON M. W. — The early symptoms of phenylketonuria. Pediatrics March 1961, 27, N° 3.
- 198 PENA J. — Fenilketonuria. In Revista Espanola de Pediatria, Zaragoza 1958, 14, N° 79, Janv.-Fev., pp. 1-26. C.I.E. Paris.
- 199 PENROSE L. S. — Inheritance of phenylpyruvic amentia (Phenylketonuria). Lancet 2, 192-194, 1935.
- 200 PENROSE L. S. et QUASTEL J. H. — Metabolic studies in Phenylketonuria. Biochem. J. 1937, 31, p. 266.
- 201 PENROSE L. S. and COWIE V. — Ann. Eugenics 1951, 15, 297.
- 202 PENROSE L. S. — Measurement of Pleiotropic effects in Phenylketonuria. Ann. Eugenics 1951, 16, 134.
- 203 PHENYLKETONURIA — In Nutrition Reviews, New-York 1957, 15, N° 10, October, pp. 296-298. C.I.E. Paris.
- 204 PHENYLKETONURIA — In What's New, North Chicago 1957, N° 199, Spring 1957, pp. 21-22. C.I.E. Paris.
- 205 PIETTE J. — L'oligophrenie phenylpyruvique. Union medicale du Canada, Montreal 1958, 87, N° 2, fevrier, pp. 182-183. C.I.E. Paris.
- 206 POLONOVSKY M., DESGREZ P. et DELBARRE F. — Bull. Soc. Chim. Biol. 1947, 29, 1049.
- 207 PRATT E. L., SNYDERMAN S. E., CHEUNG M. W. and al. — The Threonine Requirement of the normal infant. J. Nutrition 1955, 56, 231.

- 208 PRICE J. C., WAELSCH H. and PUTNAM T. J. — J.A.M.A. 1943, 122, 1153.
- 209 PULLON D. H. H. — Craniolacunia and phenylpyruvic oligophrenia. In The British journal of radiology, London 1958, 31, N° 371, November, pp. 634-636, radio. Bibliog. p. 636. C.I.E. Paris.
- 210 QUINCY Cl. et LATER R. — Bull. Soc. Pharm. Lyon. Séance du 17 mars 1961.
- 211 ROBINSON R. and SMITH P. — Urinary phenols in stress. Nature, vol. 186, N° 4720, p. 240 (April 16) 1960.
- 212 ROBINSON R. and SMITH P. — « Tyrosyluria in human subjects ». Nature, vol. 189, N° 4761, pp. 323-324 (January 28) 1961.
- 213 RODNIGHT R. — Biochem. J. 1956, 64, p. 621.
- 214 ROSE W. C. — Amino Acid requirements of man. Fed. Proc. 1949, 8, p. 546.
- 215 ROSE W. C., LEACH B. E., COON M. S. and LAMBERT G. F. — The aminoacid requirements of man : IX. The phenylalanine Requirement. J. Biol. Chem. 1955, 213, p. 913.
- 216 ROSE W. C. and WIXOM R. L. — The aminoacids Requirements of man XIV. The sparing Effect of Tyrosing on the Phenylalanine Requirement. J. Biol. Chem. 1955, 217, p. 95.
- 217 SANO I. — Über die in der Kalte auftretende Million-Reaktion in-Harn und indoxyl-Schwefelsäure als Chromogen derselben. Klin Wschr. 1955, 33, p. 614.
- 218 SARTORI G. — Modificazioni psichiche nell'oligofrenico mongoloide asservate dopo un trattamento prolungato con estratti di ipofisi anteriore. In Minerva Medica, Torino 1958, 49, N° 81, 10 ottobre, pp. 3826-3831, tabl. bibliog. p. 3831. Resume en anglais. C.I.E. Paris.
- 219 SCHRAFROTH H. J. — Familiäre symetrische Gehirnverkalkung. In Schweizerische Medizinische Wochenschrift, Basel 1958, 88, N° 50, 13 Dezember, pp. 1269-1273, radio. Bibliog. pp. 1272-1273, Résumé en anglais. C.I.E. Paris.
- 220 SCHEPARTZ B. — Transamination as a step in Tyrosine metabolism. J. Biol. Chem. 1951, 193, p. 293.
- 221 SCHONBERG H. D., SCHMIDT und I. WONCHHAUS — Z. Kinderheilk 1955, 77, p. 363.
- 222 SCHOLZ W. — Contribution à l'anatomie pathologique du système nerveux central dans l'oligophrenie phenylpyruvique. In l'Encephale, Paris 1957, 46, N° 5-6, pp. 668-680, illus. Bibliog. p. 680. C.I.E. Paris.
- 223 SCHRAPPE O. — Zur Pathologischen Physiologie des Phenylbrenztraubensäure Schwachsinn. Nervenarzt 1952, 23, p. 175.
- 224 SCHREIER K. und PLUCKTHUN H. — Z. Kinderheilk 1950, 67, p. 480.
- 225 SCHREIER K. und FLAIG H. — Klin. Wschr. 1956, 1213.
- 226 SHAIN R. J., FREEDMAN D. X. — Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded Children. J. of Pediatrics 1961 (March), vol. 58, N° 3, pp. 315-320.

- 227 SUCHIRINA M. G. — Etiology of oligophrenia ; review of the literature. In *Zhurnal Nevropatologii*, Moskva 1957, 57, N° 7, pp. 918-922. Texte en Russe. C.I.E. Paris.
- 228 SHERWIN C. P. — Comparative Metabolism of certain aromatic acids. *J. Biol. Chem.* 1947, 31, p. 307.
- 229 SHERWIN C. P., WOLF M. and WOLF W. — The Maximum Production of Glutamine by the Human Body as measured by the output of Phenylacetylglutamine. *J. Biol. Chem.* 1949, 37, p. 113.
- 230 SHERWIN C. P. and KENNARD K. S. — Toxicity of phenylacetic acid. *J. Biol. Chem.* 1949, 40, p. 259.
- 231 SJOERDSMA A. and UDENFRIEND S. — Studies on indole metabolism in Patients with malignant carcinoid. *J. Clin. Invest.* 1955, 34, p. 914.
- 232 SJOERDSMA A. — Serotonin. *New England J. Med.* 1959, 261, p. 231.
- 233 SJOGREN T. and TAGE L. — « oligophrenia un combination with congenital ichtyosis and spastic disorders. A clinical and genetic study ». *Acta Psych. and Neurol. Scandin. Supplementum* 1957, 113, vol. 32, 114 pages. *Pediatrie* 13, N° 3, 1958.
- 234 VAN SLYKE D. D., FAYDEN Mc. and HAMILTON P. B. — The gasometric Determination of aminoacids in urine by the ninhydrine carbon Dioxide Method. *J. Biol. Chem.* 1953, 150, p. 251.
- 235 SMITH A. — *Chem. and Industr.* 1958, 758.
- 236 SMITH A. and STRANG L. B. — An inborn error of metabolism with the urinary excretion of et hydroxybutyric acid and Phenylpyruvic acid. In *Archives of disease in childhood*, London 1958, 33, N° 168, April, pp. 109-113, bibliog. p. 113. C.I.E. Paris.
- 237 SNYDERNAM S. E., NORTON P., HOLT E. — The effect of tyrosine administration in Phenylketonuria. *Am. J. of dis. of children* 1953 (Nov.), 90, N° 5, p. 616.
- 238 SNYDERNAM S. E., PRATT E. L., CHEUNG M. W., NORTON P., HANSEN A. E., PANCS T. C. — The Phenylalanine requirement of the normal infant. *J. Nutrition* 1955, 56, p. 253.
- 239 STEIN W. H., PALADINI A. C., HIRS C. H. W. and MOORE S. — Phenylacetylglutamine as a constituent of normal human urine. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, N° 26, p. 48.
- 240 STRAUSS A. A. and KEPHART N. C. — *Psychopathology and Education of the brain injured Child*. New-York : Grune et Stratton 1950, vol. 11.
- 241 STRODER J. et GEISLER E. — Der Einfluss von fructose auf die Phenylbrenztraubensäureausscheidung bei Oligophrenia Phenylpyruvica. In *Klinische Wochenschrift*, Berlin 1957, 35, N° 14, 15 Juli, pp. 730, tabl. Bibliog. p. 730. C.I.E. Paris.
- 242 SUAREZ M. et PENA J. — Tres casos de fenilcetonuria (Enfermedad de Fölling). In *Revista Espanola de Pediatria*, Zaragoza 1958, 14, N° 79, enero-febrero, pp. 27-37, pl. (illus.) en coul., tabl., Graph, 3 références p. 37. Résumé en français, anglais et allemand. C.I.E. Paris.

- 243 SUTHERLAND B. S., BERRY H. K., SHIRKEY H. C. — A syndrome of phenylketonuria with normal intelligence and Behavior disturbances. *J. of Pediatrics* 1960 (oct.) 521, 57, N° 4.
- 244 TASHIAN R. E. — Effects of Phenylalanine Metabolites on urinary excretion of indole - 3 - Acetic - acid and 5 - Hydroxyindole - 3 - Acetic-acid in Man. *Proceedings of the society for experimental Biology and Medecine* 1960, 25538, 103, pp. 407-410.
- 245 TAWER and GROSS D. — Incorporation of ethionine into the proteins of tetra hymena. *Fed. Proc.* 1955, 14, p. 291.
- 246 THE T. P., FLEURY P. et VINK C. L. J. — Determination of Phenylpyruvic acid in the urine of Patients with oligophrenia phenylpyruvica. In *Clinica chimica acta*, Amsterdam 1957, 2, N° 5, october, pp. 424-428. Résumé en anglais, allemand et russe. C.I.E. Paris.
- 247 THELANDER H. E. — Observations on the effect of cortisone in a case of Phenylpyruvic oligophrenia. In *California Medicine*, San Francisco 1958, 89, N° 5, November, pp. 359-360.
- 248 THIERFELDER H. and SHERWIN C. P. — Phenylacetylglutamin, ein Stoffwechsel Produkt des menschlichen Körpers nach Eingabe von Phenylelessigsäure. *Berlin Deutsch Chem. Gesellsch* 1944, 47, 2630.
- 249 THOMPSON J. H. — Relatives of Phenylketonuric patients. In *J. of Mental deficiency research*, Caterham 1957, 1, N° 2, December, pp. 67-78, C.I.E. Paris.
- 250 TISCHLER B. et GEER Mc E. G. — Vitamin B 6 in mental deficiency ; Xanthuremic acid excretion in Phenylketonurics. In *Canadian Med. Assoc., J. Toronto* 1958, 78, N° 12, 15 June, pp. 954-955. C.I.E. Paris.
- 251 TOWSSSEND S. R. — Hyperindicanemia in renal insufficiency and the significance of the diazo reaction. *J. Lab Clin. Med.* 1938, 23, p. 809.
- 252 TURPIN et DUCHESNE — *Sem. Hôp. Paris* 1945, 13, 345. *Rec. Tr. Inst. Nat. Hygiène* 1948, 3, pp. 447-465.
- 253 TYLER F. H., ARMSTRONG M. D. — Disease of nervous system : Metabolic aspects of some Neurological and muscular disorders. *Ann. Rev. Med.* 1954, 5, p. 207.
- 254 TYLER F. H., BOSMA J. F. and ARMSTRONG M. D. — *J. Clin. Invest.* 1955, 34, 917.
- 255 UDENFRIEND S. and COOPER J. R. — The enzymatic conversion of phenylalanine to Tyrosine. *J. Biol. Chem.* 1952, 194, P. 503.
- 256 UDENFRIEND S. and BESSMAN S. P. — The hydroxylation of Phenylalanine and antipyrine in Phenylpyruvic oligophrenia. *J. Biol. Chem.* 1953, 203, p. 961.
- 257 UDENFRIEND S. and COOPER J. R. — Assay of L - Phenylalanine as phenylethylalanine. After enzymatic Decarboxylation = application to isotopic study. *J. Biol. Chem.* 1953, 203, p. 953.
- 258 UDENFRIEND S. and MITOMA C. — Conversion of Phenylalanine to Tyrosine, in *Symposium of aminoacid metabolism*. Mc Elroy W. D. and G. H. Glass, editors. Baltimore John Hopkins Press 1955, p. 876.

- 259 UDENFRIEND S., TITUS E., WEISSBACH H. — J. Biol. Chem. 1955, T. 216, 499.
- 260 VIZET J. R. P. — Thèse de Pharmacie de Bordeaux, juillet 1953 « Acide Phenylpyruvique. Etudes chimique, biochimique, Physiopathologique et analytique. Contribution à l'étude de Poligophrénie phenylpyruvique ».
- 261 VIZET J. R. P. — Caractérisation par spectroscopie infra-rouge de l'acide phenylpyruvique dans les urines des phenylketonuriques. In Revue de Pathologie générale et de Physiologie clinique, Paris 1958, 58, N° 694, janvier, pp. 17-23. C.I.E. Paris.
- 262 WACHSMUTH H. et van KOECKHOVEN L. — Identification et dosage de l'acide 5-Hydroxy-indole Acétique. Clin. Chim. Acta 1959. Vol. 4, pp. 438-443.
- 263 WAISMAN H. A. and al. — Phenylketonuria in infant Monkeys. American Journal of diseases of children. 1960, 100, N° 5, pp. 98-710 - 100-712 (Nov.).
- 264 WALLACE H. W., MOLDAVE K. et MEISTER A. — Studies on conversion of Phenylalanine to Tyrosine in Phenylpyruvic oligophrenia. In Proceedings of the society for experimental biology and Medicine, Utica 1957, 94, N° 4, April pp. 632-633. tabl. Bibliog. p. 633.
- 265 WEIL-MALHERBE H. — Blood Adrenaline and intelligence. In Proc. First Internat. Neurochemical symposium Oxford 1955, p. 458.
- 266 WOOLF L. I. — Excretion of conjugated phenylacetic acid in phenylketonuria (abstract) Biochem. J. 1951, 49, IX.
- 267 WOOLF L. I. and VULLIAMY D. G. — Phenylketonuria with a study on the effect upon it of glutamic Acid. Arch. Dis. Childhood 1951, 26, 487.
- 268 WOOLF L. I., GRIFFITHS R. and MINCIEFF A. — Treatment of Phenylketonuria with a diet low in Phenylalanine. Brit. M. J. 1955 (janv. 8), 1, pp. 57-64.
- 269 WOOLF L. I. and OTHERS — Dietary treatment of Phenylketonuria Arch. Dis. Childhood 1958 (Feb.) 167, 31-45, 33.
- 270 WOOLF H. — Zur Behandlung des sogenannten Phenylbrenztraubensaure - Schwachsinn. Meidizinische 1956, 24, 883.
- 271 WRIGHT S. W. et TARJAN G. — Phenylketonuria. In A.J.A. Journal of Diseases of Children. Chicago 1957, 93, N° 4, April, pp. 405-419, tabl., Bibliog. pp. 416-419.
- 272 WRIGHT S. W. — Phenylketonuria. In The J.A.M.A. Chicago 1957, 165, N° 16, December 21, pp. 2079-2083, Bibliog. p. 2083.
- 273 ZELLER E. A. — Isolierung von Phenylmilchsäure aus Harn beim Imbecillitas Phenylpyruvica. Helvet. Chim. Acta 1943, 26, 1614.
- 274 ZELLWEGER H. U. — Enzyme Deficiency diseases. 2 - Phenylketonuria. In Journal of the american Dietetic Association. Baltimore 1958, 34, N° 10, October, pp. 1045-1050. C.I.E. Paris.

TABLE DES MATIERES

L'Oligophrénie Phénylpyruvique ou Phénylcétonurie	19
Plan d'étude	23
Historique	25
Incidence - Etiologie	29
Etude clinique	33
Syndrome biologique	43
Diagnostic de la maladie	67
Données anatomo-pathologiques	75
Explications physio-pathogéniques	77
Syndrome génétique	83
Essais de traitement	91
Traitement diététique : le Lofenalac	93
Résumé	107
Observations	115
Enquête systématique sur 2.400 oligophrènes en institution	121
Conclusions	127
Bibliographie	129

